Lane Medical Library

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Vergleichende pharmakologische Studien über einige Anilinbasen.

(Dimethylanilin, Monomethylanilin, Diaethylanilin, Diphenylamin, Benzylanilin.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

hohen medicinischen Facultät zu Marburg

eingereicht von

Wilhelm Vittinghoff

pract. Arzt aus Wedinghofen i. W.

15. September 1894.

MARBURG.
Universitäts-Buchdruckerei (C. L. Pfeil).
1894.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/studeinubereinig0000wilh

Zahlreiche Mitteilungen der jüngsten Zeit über die therapeutischen Wirkungen der Anilinderivate, Antifebrin, Phenacetin, Exalgin lenken in erhöhtem Maasse die Aufmerksamkeit wieder auf die eigenartige Gruppe des Anilins, welche bereits in dem Anilin selbst der Toxikologie ein interessantes Blut- und Nervengift, in dem Acetanilid der Therapie ein wertvolles Antipyreticum und Nervinum, in den Anilinfarbstoffen der Industrie die prachtvollsten Farben geschenkt hat. Einen eigenen pharmakologischen Reiz gewinnt diese Gruppe auch dadurch, dass wir uns, dank einer überaus reichhaltigen Litteratur, hier zugleich einer genaueren Kenntnis der Grundsubstanz und mehrerer Derivate von bekannter Constitution erfreuen, mithin sich uns die Aussicht eröffnet, einen Einblick zu thun in den Zusammenhang zwischen chemischem Bau und physiologischer Wirkung; gerade sie erscheint geeignet, uns den Weg zu ebnen zu dem Endziele der Pharmakologie [1]), die Wirkungen der Arzneimittel aus ihrer Zusammensetzung abzuleiten.

So drängt sich denn die Frage auf: Welche Wirkungen haben die Anilinderivate mit dem Anilin und mit einander gemeinsam, und welche pharmakologische Verschiedenheit resultiert aus der chemischen Verschiedenheit der in die Grundsubstanz substituierten Atomcomplexe? Noch fehlt aber bisher zur Lösung dieser Frage ein Überblick über die ganze Gruppe, noch bedürfen, ehe ein solcher möglich

---

[1]) cf. *Buchheim*, Über die Aufgaben und die Stellung der Pharmakologie an d. deutschen Hochschulen. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 13. Bd. 1881.

wird, eine Anzahl chemisch dargestellter Anilinderivate des experimentellen Studiums. Daher machte ich im Folgenden den Versuch, nach einer vergleichenden Rundschau über die schon bekannten Anilide diese Gruppe zu ergänzen — wenn auch nicht abzuschliessen — durch eigene Studien über die Wirkungen des Dimethylanilin, Monomethylanilin, Diaethylanilin, Phenylanilin (Diphenylamin), Benzylanilin. Anregung und Förderung fanden diese Untersuchungen durch meinen hochverehrten Lehrer Herrn Prof. *Hans Meyer*, welchem ich für seinen stets bereitwilligst gewährten gütigen Beistand bei der Ausführung derselben an dieser Stelle den innigsten Dank ausspreche. —

Übersicht über die Wirkungen des Anilins und der bekannten Anilinderivate.

Ohne Berücksichtigung unwesentlicher und strittiger Einzelheiten seien hier nur die prägnantesten, von der überwiegenden Mehrheit der Beobachter mitgeteilten pharmakologischen Eigenschafteu der näher erforschten Anilinbasen skizziert. Da es unmöglich erscheint, im engen Rahmen dieser Betrachtung die von uns durchgesehene ausserordentlich umfangreiche Litteratur dieser Gruppe zu beleuchten, so beschränken wir uns darauf, die Werke derjenigen Autoren namhaft zu machen, welche, meist der neuesten Zeit angehörend, die Ergebnisse ihrer Vorgänger in historischer Folge zusammenstellen und einer kritischen Besprechung unterziehen.

Anilin.

Anilin, chemisch Amidobenzol, $C_6 H_5 N H_2$, ist eine ölartige, farblose, stark lichtbrechende, in Wasser schwer, in fetten und ätherischen Ölen, Alkohol und Äther leicht lösliche Flüssigkeit, von scharf gewürzartigem Geruch und brennendem Geschmack; wenngleich neutral reagierend, hat es doch basischen Charakter und verbindet sich mit Säuren

zu Salzen. Verwendet als reines Anilin, als etwa 90 % Anilin enthaltendes Anilinöl des Handels und als Anilinsalz, kann es in flüssigem Zustand von der Blutbahn und vom Verdauungskanal, in Dampfform (schon bei gewöhnlicher Temperatur verdunstend) von den Lungen aus seine Giftwirkung entfalten.

Die Anilinvergiftung, zuerst von *Schuchardt* 1861 studiert, bietet am Versuchstier in den allermeisten Fällen folgendes charakteristische Symptomenbild: Dyspnoe, beschleunigte Herzthätigkeit, zuweilen heftige Salivation, ferner rapides continuierliches Sinken der Temperatur, oft um mehrere Grade, auffallende livide Verfärbung, klonische und tonische Krämpfe (bei Fröschen, Meerschweinchen, Kaninchen; weniger bei Katzen und Hunden), Verminderung der Sensibilität bis zur Anaesthesie, Mattigkeit, tötliche Paralyse. (*Schuchardt, Ollivier u. Bergeron, Bergmann, Sonnenkalb, Hirt* u. v. a.). Die Convulsionen und Sensibilitätsstörungen scheinen nicht constant zu sein, auch die Paralyse ist manchmal weniger auffallend; so fasst z. B. *R. v. Engelhardt* [1]) das Schwanken seiner Versuchskatzen nur als Symptom des Schwindels auf. Als tötliche Dosis giebt *Schuchardt* für Frösche 3—6 Tropfen an, *Bergmann* für Kaninchen 1,0—1,5, für Hunde 3,0—5,0; *Falkenberg* tötete Meerschweinchen mit 2,0, *v. Engelhardt* Katzen mit 0,3—0,5 Anilin.

Beim Menschen gewährt die acute Vergiftung, wie sie von *Mackenzie, Knagges, Daendliker* u. a. beobachtet und neuerdings von *F. Müller* [2]) und *Dehio* [3]) eingehender studiert ist, ein ähnliches Bild: Erbrechen, Dyspnoe, Herzklopfen und schwachen Puls, Kühle der Haut, namentlich an den Extremitäten, Anaesthesie, dunkelcyanotische Verfärbung der Haut und Schleimhäute, wie im Stad. algidum

---

[1]) Beiträge zur Toxikologie des Anilin. I.-D., Dorpat 1888. Verf. giebt einen historischen Überblick über die Litteratur.

[2]) Deutsche med. Wochenschrift. 1887 Nr. 2.

[3]) Berlin. klin. Wochenschrift. 1888 Nr. 1.

der Cholera, Mattigkeit, Unsicherheit der Bewegungen, lähmungsartige Muskelschwäche, zuweilen mit fibrillären Zuckungen, jedoch ohne Convulsionen, Schwindel und Kopfschmerz, zuweilen einen rauschartigen Zustand oder Somnolenz bis zum Coma, Geruch des Atems nach Anilin; neuerdings wurden Icterus und Hämoglobinurie constatiert. Für gewöhnlich erfolgte Genesung: nur in einem Falle führten 20 g Anilinöl zu einem letalen Ausgang *(F. Müller)*.

Die angeblichen chronischen Vergiftungen durch Anilin, welche sich in Bronchialkatarrh, gastrischen Erscheinungen, nervösen Störungen, wie Neuralgieen und Anästhesieen, Muskelschwäche und Zuckungen dokumentieren sollen, gehören wohl sämtlich ins Gebiet der Anilinfarben; ein Hinweis auf letztere möge also hier genügen.

Die Sectionsprotokolle nach Tierversuchen verzeichnen fast übereinstimmend mässige Reizungserscheinungen an der Applikationsstelle, Congestion der Lunge und des Herzens, Extravasate in den Pleuren, pralle Füllung des Venensystems neben Anämie der grossen Arterien, in Herz und grossen Gefässen flüssiges Blut oder Leichengerinnsel, violettbraune Verfärbung der Organe, in den Nieren Hämoglobincylinder, in Blut, Leber, Milz, Knochenmark modifizierten Blutfarbstoff in Form von Drusen, Tropfen oder Körnchen und (nach *v. Engelhardt*) schwarzblaue Pigmentschollen und reines Anilin. Am auffallendsten aber erscheint die auch schon intra vitam wahrzunehmende Veränderung des Blutes. Dasselbe riecht nach Anilin und hat eine theerartige oder chokoladebraune Farbe, welche sich auch in Berührung mit dem Sauerstoff der Luft nicht aufhellt. Die Autoren neuerer Zeit haben unwiderleglich dargethan, dass dies Blut schon intra vitam das charakteristische Spectrum des Methaemoglobins ergiebt, wenigstens bei Fröschen, Meerschweinchen, Katzen, Hunden, oftmals auch beim Menschen, jedoch nicht oder nur höchst selten beim Kaninchen. Freilich giebt es merkwürdige Variabilitäten im Auftreten des Methaemo-

globins, die auf eine bald mehr stabile, bald mehr labile Art desselben schliessen lassen. Mikroskopisch fanden nur einzelne Beobachter, wie *v. Engelhardt*, eine Verminderung, Granulierung, Gestaltveränderung und selbst Zerfall der roten Blutkörperchen. — Beim Menschen erwähnt *Fr. Müller's* Obductionsbericht: pralle Füllung und Erweiterung der grossen Venen, zahlreiche frische Blutungen im Lungengewebe, in den Harnkanälchen Gallertcylinder und Hämorrhagieen, in der Leber starke Pigmentablagerung, Methaemoglobinbildung.

Ausgeschieden wird das dem Organismus einverleibte Anilin in minimaler Menge durch die Respiration, in der Hauptsache durch den Harn. Dieser enthält es in geringer Menge als freies Anilin und Pigment (Anilinschwarz), zum grössten Teil aber als ein mit Schwefelsäure gepaartes Anilinderivat, vermutlich Paraamidophenol (*Bergmann, Fr. Müller, Schmiedeberg, Dragendorff, v. Engelhardt*).

Das Wesen der Anilinvergiftung sehen fast sämtliche neueren Autoren vorzugsweise in der deletären Einwirkung des Giftes auf das Blut; Anilin ist ein exquisites Blutgift oder nach *Marchand's* genauerer Bezeichnung für Körper dieser Art ein „Haemoglobingift"; es tötet durch Verwandlung des Blutfarbstoffs (in den roten Blutkörperchen oder bei hochgradigster Wirkung nach Zerstörung derselben) in das zur Sauerstoffaufnahme unfähige Methaemoglobin. Daneben lässt sich eine (erregende und dann lähmende) direkte, mächtige Beeinflussung des Centralnervensystems, die sogar von einigen Seiten [1]) als Hauptwirkung hingestellt wird, nicht wohl leugnen [2]). Die jüngst aufgetauchte merkwürdige Ansicht hingegen, welche als Haupttodesursache bei Vergiftungen mit Anilin, chlorsauren Salzen und analogen

---

[1]) Z. B. im „Handbuch der Intoxikationen von *Boehm, Naunyn* u. *v. Boeck*, 1880" S. 220 ff. Auffallenderweise wird hier die Blutwirkung des Anilins völlig verkannt.

[2]) cf. *v. Engelhardt*, l. c. S. 67.

Blutgiften eine Gefäss- und Capillarthrombose betrachtet, ist von *Falkenberg* [1]) bereits mit gewichtigen Argumenten widerlegt worden.

So erklären sich denn die Anilinsymptome aus einer Blut- und Nervenwirkung des Giftes, während das Herz intakt bleibt; nur die auffallende livide Verfärbung scheint ausser durch Blutveränderung manchmal auch durch Ablagerung eines Anilinfarbstoffs (*v. Engelhardt* u. a.) bedingt zu werden. —

Acetanilid.

Acetanilid, das Acetylderivat des Anilins, $C_6 H_5 . N H . C_2 H_3 O$, ein weisses, krystallinisches, auf der Zunge leicht brennendes Pulver, fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, besitzt weder saure, noch basische Eigenschaften. Infolge glücklichen Zufalls 1885 von *Cahn* und *Hepp* geprüft und in die Therapie eingeführt als Antifebrin, ist es eine Perle unseres Arzneischatzes geworden und daher weniger toxikologisch, als therapeutisch erforscht.

Tierversuche von *Cahn* und *Hepp*, *Lépine*, *Herczel* u. a. ergaben: Acetanilid lähmt beim Frosch sowohl das Centralnervensystem, wie auch die peripheren Nerven. Beim Säugetier (beim Hund bilden 0,35—0,5 g pro Kilo die letale Dosis) stellt sich vermehrte Speichel- und Thränensekretion ein, Anregung der Herzthätigkeit und sphymographisch nachweisbare Steigerung des Blutdrucks, leichte Dyspnoe, Temperaturabfall, Zittern, Parese der Hinterextremitäten, Somnolenz, nur selten und ausnahmsweise Convulsionen; zuweilen besteht Anästhesie und Analgesie. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atmungscentrums. Das schmutzig dunkelbraun gefärbte Blut zeigt, bei mikroskopisch unveränderten Blutzellen, das Absorptionsband des Methämoglobins. Die Diurese ist nicht vermehrt, die Harnstoff- und Harn-

[1]) Über die angebliche Bedeutung intravasculärer Gerinnungen als Todesursache bei Vergiftungen durch Anilin, chlorsaure Salze und Sublimat. I.-D., Marburg 1890.

säureausscheidung erfährt, aber nicht constant, eine geringe Steigerung (*Edemski, Chittenden*); der Urin enthält gewöhnlich kein Albumin und keinen Gallenfarbstoff. In vitro wirkt Acetanilidlösung auf das Blut gar nicht oder nur sehr langsam methämoglobinbildend ein, ähnlich darin dem Anilin. Auch bei hohen Dosen ist im Tierkörper Methämoglobin nicht gleich zu constatieren, sondern ein bedeutendes Sinken des Oxyhämoglobins geht voraus.

Therapeutisch bewährte sich Acetanilid, das die normale Körperwärme des Menschen wenig oder gar nicht beeinflusst, in Dosen von 0,25—0,5 g als zuverlässiges Antipyreticum bei fieberhaften Zuständen aller Art und als wertvolles Nervinum zur Linderung von Neuralgieen, Muskelschmerzen, Schmerzen der Tabiker, typischer Hemicranie und rheumatischen Kopfschmerzen, während es organisch bedingten und menstruellen Kopfschmerz (*Merkel*) und Epilepsie (*Salm* u. a.) nicht beeinflusst. Bei gebräuchlicher Dosis zeigen sich ausserdem als Nebenwirkungen des Acetanilid, welche zum Teil aus seiner Verwandtschaft mit Anilin zu erklären sind, Cyanose, profuse Schweisssekretion, zuweilen Thränensekretion, Mattigkeit, Frostgefühl und oft ein sich mit dem starken Temperaturabfall verknüpfender Collapszustand. Blutproben zeigen während der Acetanilidbehandlung auch bei ausgesprochendster Cyanose kein Methämoglobin (*Salm*, bezw. *Cahn*).

Acute Vergiftungen durch unvorsichtig hohe Dosen oder bei besonders disponierten Personen, z. B. anämischen Frauen, äussern sich wie folgt: Mattigkeit, Schwindel, Benommenheit, stürmisches Herzklopfen, beschleunigte Respiration, Übelkeit oder Erbrechen, zuweilen Diarrhöen; der Körper bedeckt sich mit kaltem Schweiss, die Extremitäten sind eisig kühl, die Cyanose steigert sich zu hochgradiger dunkelblauer Verfärbung der Schleimhäute, des Gesichts und der Extremitäten, die Somnolenz wird zum Coma, nicht ganz selten treten Zähneknirschen und die für

Anilinvergiftung charakteristischen Zuckungen auf, Erweiterung der Pupillen und Delirien deuten auf Gehirnreizung. Der Urin enthält nur wenig oder kein Eiweiss, keinen Blutfarbstoff, auch eine Blutveränderung war bisher nicht nachweisbar. Fast stets erfolgte baldige Genesung.

Bei lange fortgesetztem Acetanilidgebrauch kommt es zur chronischen Vergiftung, zu einer Abnahme des Gedächnisses, zur Blutarmut und Kachexie, angeblich bedingt durch Methämoglobinbildung und Auslaugung der roten Blutkörperchen.

Wenngleich *Cahn* und *Hepp* und der auf diesem Gebiet gewiss zuverlässige *Dragendorff* einen Teil des eingeführten Acetanilid im Harne bei Menschen und Tieren unverändert auffanden, so erfolgt doch gewöhnlich eine Umwandlung desselben im Organismus, und zwar nach den Resultaten von *F. Müller* [1]), *Jaffé* u. *Hilbert* [2]), *Mörner* [3]) derart: Nach Acetanilidfütterung zeigt der Kaninchenharn (nicht der Hundeharn) bei der *Trommerschen* Probe eine deutliche Reduction; Kaninchen- wie Hundeharn ergeben constant Linksdrehung, ein Hinweis auf Ausscheidung einer gepaarten Glycuronsäure. Nach genauerer chemischer Analyse nun wird Acetanilid bei Kaninchen (Herbivoren) unter Zerstörung der Acetylgruppe zu Paraamidophenol oxydiert, bei Hunden (Carnivoren) dagegen nur zum kleineren Teil, zum grösseren Teil in Orthooxycarbanil (welches durch Erhitzen mit NH_3 in Orthoamidophenol übergeht) umgewandelt; bei beiden Tierklassen werden diese Stoffwechselproducte des Acetanilid in gepaarten Verbindungen mit Schwefelsäure und Glycuronsäure ausgeschieden. Vom menschlichen Organismus wird nach *F. Müller* das Acetanilid, wie Anilin, als Paraamidophenylschwefelsäure ausgeschieden.

---

[1]) Deutsche med. Wochenschrift. 1887 Nr. 3.
[2]) Zeitschr. für physiol. Chemie. XII., 295—321.
[3]) Ibid. XIII., 12—25.

Wie schon aus dieser dem Anilin analogen Umwandlung intra corpus erklärlich ist, besitzt Acetanilid einen grossen Teil der Anilinwirkungen, trifft demnach vornehmlich das Blut, daneben das Nervensystem. Jedenfalls ist aber die blut- bezw. hämoglobinzerstörende Kraft beim Acetanilid weniger intensiv, nur selten zu letaler Höhe anwachsend und beim Menschen noch nicht sicher constatiert. Die Cyanose beim Menschen, demnach meist nicht durch Methaemoglobin erklärbar, soll nach *Bókai* durch Gefässkrampf, nach *Faust* durch Dilatation oberflächlicher Arterienästchen und Venen entstehen, ist aber nach den Untersuchungen von *Dehio* und *v. Engelhardt* wahrscheinlich eine Folge der Bildung eines Anilinfarbstoffs. Antithermisch wirkt Acetanilid durch Beeinflussung des wärmeregulatorischen Apparates, und zwar hauptsächlich unter Steigerung der Wärmeabgabe, vielleicht auch mit Verminderung der Wärmeproduction. (*Feletti, Hare.*) Seine fieberwidrige Wirkung auf eine Beeinträchtigung specifischer Krankheitserreger und ihrer Producte zurückzuführen, ist unthunlich, denn nach *Cahn* und *Hepp*, sowie *Lépine* kommen gährungswidrige und antiseptische Eigenschaften dem Acetanilid nicht zu. —

Eine Zusammenstellung der im Vorstehenden benutzten Litteratur des Acetanilid, bereichert durch zahlreiche eigene Beobachtungen, geben *Merkel* [1]), *Hirsch* [2]) und *Falk* [3]).

Durch Einführung saurer Gruppen (Carboxylgruppen) verliert Acetanilid meist seine antipyretische Wirkung (*Aronsohn* [4]); so sind z. B. Acetylamidosalicylsäure, welche Salicylsäure und Acetanilid enthält, Acetyl-p.-Amidoacetophenon, ein substituiertes Acetanilid mit der Acetylgruppe, und Acetanilidoessigsäure nahezu unwirksam. Die

---

[1]) Antifebrin als Nervinum. I.-D. Nürnberg 1888.
[2]) Therapeut. Monatshefte 1888, Mai.
[3]) Ibid. 1890, Mai.
[4]) Deutsche medicin. Wochenschrift. 1891, Nr. 47.

letztere hat nach *Penzoldt's* [1]) Bericht über Versuche von *W. Weber* in Gaben von 0,5—0,7 g pro Kilo Kaninchen keinen nennenswerten Einfluss, erzeugt nur in starker Lösung direkt dem Blute zugesetzt den Methämoglobinstreifen, hindert Fäulnis und Eiterung nicht, beeinflusst beim Menschen weder die normale noch die erhöhte Körperwärme, ebenso wenig Neuralgieen. Diese geringe Giftigkeit erklärt *Penzoldt* aus der Beständigkeit der Substanz, nach deren Darreichung die nach Acetanilid auftretende Paraamidophenolreaction im Harn ausbleibt. —

Nach derselben Mitteilung *Penzoldt's* und nach *Kossa* [2]) wirkt dem Acetanilid sehr ähnlich, aber vermöge seiner leichteren Zersetzlichkeit entschieden giftiger, das analog construierte Ameisensäurederivat des Anilins, Formanilid, welches aber Kopfschmerz und Fieber in geringerem Grade beeinflusst. *Gibbs* und *Reichert* [3]) sahen nach Formanilid beim Frosch Reflexsteigerung und Muskelzittern, dann allgemeine Lähmung, bei Hunden nach initialer Erregung baldige Abnahme der Centralnervenfunktionen, Temperaturabfall, Schwäche und Betäubung, Tod durch Atmungslähmung.

Formanilidoessigsäure ist nach *Penzoldt* etwa so giftig wie Formanilid. —

Benzanilid, das analoge Benzoesäurederivat des Anilins, ist Tierversuchen von *Gibbs* und *Reichert* [4]) zufolge ziemlich ungiftig. Nach *Cahn* [5]) und *Hepp* [6]) hat es kaum halb so starke antipyretische Wirkung, wie Acetanilid; unangenehme Nebenwirkungen fehlen.

---

[1]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 26. Bd., 1890.
[2]) Ungar. Arch. d. Medicin. 1893, II. Heft 2.
[3]) Du Bois-Reymond's Arch. d. Anat. u. Physiol. 1892, Supplementband, S. 259.
[4]) l. c.
[5]) Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 38, Heft 3 u. 4; Ref. in Therap. Monatsh. 1889, Mai.
[6]) Berlin. Klin. Wochenschrift 1887, Nr. 1 u. 2.

Ähnlich wirkt Campheranilin; Salicylanilid und Chinanilid sind fast ganz indifferent. —

Phenacetin.

Dieses auch Acetphenetidin genannte Para-oxaethylacetanilid $C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\NH.(CH_3.CO)\end{cases}$, in Wasser unlösliche, farblose Nädelchen von leicht bitterem Geschmack, wurde zuerst von *Hinsberg* und *Kast* 1887 untersucht.

Schon bei Tierversuchen ergiebt sich eine ziemlich grosse Harmlosigkeit des Mittels (*Hoppe* [1]) u. a.). Bei Hunden rufen 0,2 Phen. pro Kilo keine besonderen Veränderungen hervor, grössere Dosen bewirken Beschleunigung der Atmung, Schlafsucht, schwankenden Gang, Cyanose, sehr hohe Dosen cyanotische Verfärbung des Blutes und in einigen Fällen Methämoglobin, sehr selten Schrumpfung der roten Blutkörperchen. Die Tiere erholen sich. Ein Einfluss auf die normale Temperatur lässt sich nicht nachweisen.

Beim Menschen ist Phen. zu 0,5—1,0 g als Antipyreticum, Nervinum und Antirheumaticum dem Acetanilid ebenbürtig, hat jedoch vor diesem den Vorzug einer milderen Wirkung und relativen Ungefährlichkeit voraus. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schweisssekretion und Frösteln; Cyanose und Collaps sind äusserst selten; hohe Dosen können zu Übelkeit, Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz, Kältegefühl, Mattigkeit und Cyanose, nur ganz ausnahmsweise zu vorübergehender Methämoglobinämie (*F. Müller*) [2]) und Nephritis führen. Eine letale Intoxication beim Menschen ist uns nicht bekannt. —

Die Hauptwirkung des Phenacetins trifft sonach das Centralnervensystem, während die blutverändernde Eigenschaft des Anilins bei diesem complicierteren Derivat schon in den Hintergrund tritt.

---

[1]) Über die Wirkung des Phenacetin. I.-D. 1887. Referat in Therap. Monatshefte 1888, April.

[2]) Therap. Monatshefte 1893, Dezember.

Nach Untersuchungen von *Hoppe* und *F. Müller* enthält nach Phenacetingebrauch der linksdrehende, meist reducierende, aber bei der Gährungsprobe keinen Zuckergehalt aufweisende Harn Phenetidin und, aus dem Bestandteil Acetanilid abgespalten, höchst wahrscheinlich Paraamidophenol, letzteres gebunden an Glycuron- und Schwefelsäure. —

Eine Übersicht über die Litteratur giebt ausser den eben genannten Autoren noch *Falk* [1]). —

Das durch Einführung einer basischen Gruppe erhaltene Amidophenacetin wird unter dem Namen Phenokoll von *Hertel* [2]) u. a. als Fiebermittel und Antirheumaticum empfohlen. Dagegen ermangeln, ganz wie die sauren Acetanilidderivate, so auch die sauren Phenacetinderivate, z. B. die aus Phenacetin und Weinsäure entstehende Para-Aethoxytartranilsäure, nach *Aronsohn* [3]) jeglicher antipyretischen Wirkung. Dieses Factum bestätigt *v. Mering* [4]) und fügt in einer interessanten Betrachtung über Beziehungen zwischen chemischer Constitution und antipyretischer Wirkung aromatischer Körper neue Untersuchungen hinzu über mehrere Homologe des Phenacetins, welche statt des Aethyl's das Radikal Propyl, Butyl oder Amyl enthalten, sowie über Paraamidophenol (Muttersubstanz des Phenacetins, welches als Acetylderivat des Aethyl-Paraamidophenol's oder Phenetidins aufzufassen ist) und eine Anzahl seiner Derivate. Alle diese Substanzen wirken antipyretisch und antineuralgisch, und zwar meist schroffer und intensiver, als Phenacetin. Sehr nahe in der Milde der Wirkung stehen dem Phenacetin die fast analog zusammengesetzten Abkömmlinge des Phenylurethan's, eines complicierten Anilinderivats. —

Methacetin.

Während Phenacetin der Äthyläther, ist Methacetin der Methyläther des Acetyl-Paraamidophenol oder Para-oxymethyl-

---

[1]) Therap. Monatsh. 1890, Juni.
[2]) Deutsche Med. Wochenschrift 1891, Nr. 15 u. 31.
[3] l. c.
[4]) Therap. Monatshefte. 1893, Dezember.

acetanilid, $C_6H_4\begin{cases}OCH_3\\NH.(CH_3.CO)\end{cases}$. Es krystallisiert in schwach rötlichen, salzig-bitter schmeckenden, in warmem Wasser und Alkohol löslichen Blättchen, und wurde von *Mahnert* 1889 als Antipyreticum empfohlen. Den von *Falk* [1]) zusammengestellten spärlichen Arbeiten über Methacetin entnehmen wir:

Tierversuche lassen mehrgradige Temperaturerniedrigung und ausgesprochene Krampfwirkung auf das Centralnervensystem erkennen; Dosis letalis für Kaninchen 3,0 g; der Harn reduciert, enthält kein Hämoglobin.

Therapeutisch, bei Kindern mehrmals 0,2—0,3 g, bewirkt es Fieberabfall, zudem häufig Collaps, sehr starken Schweissausbruch und Cyanose. Wir dürfen daraus folgern, dass dies Oxymethylderivat stärker wirkt als das Oxyäthylderivat Phenacetin.

Exalgin.

Dieses Ortho-methyl-acetanilid, $C_6H_5.N.CH_3.C_2H_3O$, bildet geruch- und geschmacklose weisse Nädelchen oder Tafeln, in Wasser wenig, leicht in Alkohol löslich. Schon von *Cahn* und *Hepp* 1887 untersucht, gewann es erst 1889 durch *Dujardin-Beaumetz* und *Bardet* grössere Bedeutung. Aus der Litteratur, welche von *Rabow* [2]) und *Falk* [3]) resümiert wird, heben wir als Hauptwirkungen des Exalgins hervor:

Es ruft am Frosch dieselben Symptome hervor, wie Acetanilid, erscheint dagegen bei Kaninchen und Hunden weit gefährlicher. Kaninchen gehen nach 0,46 Ex. p. Kilo rasch unter Zittern und Krämpfen an Respirationslähmung zu Grunde (*Cahn* und *Hepp*), während kleine Dosen die Schmerzempfindlichkeit, aber nicht die taktile Sensibilität beseitigen. —

---

[1]) Therap. Monatshefte. 1890, Juni.
[2]) Ibid., Mai.
[3]) Ibid., August.

Beim Menschen wirken mehrmalige Gaben von 0,25 g in überraschender Weise auf die Sensibilität und sollen zur Linderung von Neuralgieen, namentlich rheumatischen und congestiven Ursprungs, dem Acetanilid und Phenacetin überlegen sein. Von toxischen Nebenwirkungen, welche am ehesten bei fiebernden Kranken auftreten, sind Ohrensausen und ein Gefühl von Trunkenheit oder Schwindel zu verzeichnen, sehr selten Cyanose, Convulsionen, Delirien, Benommenheit. Auf normale und fieberhafte Temperatur wirkt es gar nicht oder nur in toxischen Dosen ein. Methämoglobin wurde bisher nicht beobachtet. Ist demnach die Blutwirkung der Anilinbasen beim Exalgin wenig ausgeprägt, so ist ihm in besonders hohem Masse deren Einwirkung auf das Centralnervensystem eigen; auffallend ist seine schwache antithermische Eigenschaft. —

Nitroaniline.

Ortho-, Meta- und Para-Nitroanilin weisen nach *Gibbs* und *Hare* [1]) die Symptome der Anilinvergiftung auf, besonders ausgeprägte Methämoglobinbildung; am intensivsten wirkt die Paraverbindung.

Anilinfarben.

Die Ansicht von der anilinartigen Giftwirkung des Fuchsins, Magentarots u. ä. Anilinfarbstoffe, welche nach *Charvet* [2]), *Grandhomme* [2]) u. a. namentlich bei Arbeitern in Farbwerken Exantheme, Verdauungsstörungen, Muskelschwäche, Par- und Anästhesieen, Cyanose u. s. w. hervorrufen sollen, macht jetzt mehr und mehr der Überzeugung Raum, dass die Anilinfarben an und für sich ungiftig sind und nur durch ihre häufigen Beimengungen, namentlich Arsengehalt (seltener Quecksilber) jene Giftwirkung entfalten. Hingegen ist neuerdings eine andere Eigenschaft dieser

[1]) *Du Bois-Reymond's* Arch. d. Anat. u. Physiol. 1889, Suppl. Bd. S. 272.

[2]) cf. *v. Engelhardt*, l. c.

Farben entdeckt, eine antibacterielle; diese, welche nach *Penzoldt's* [1]) Mitteilung über *Beckh's* Dissertation einer ganzen Zahl von sonst ziemlich indifferenten Anilinfarbstoffen zukommt, führte zur therapeutischen Verwendung des Methylviolett, eines Gemenges von Tetra-, Penta- und Hexamethylrosanilin, unter dem Namen Pyoktanin. Berichte von *Stilling, Liebreich, Bresgen* u. a. in den Therapeutischen Monatsheften [2]) lauten dahin überein, dass Pyoktanin, welches Kaninchen mit dem Futter grammweise ohne Schaden fressen können, Eiterungen durch deletäre Wirkung auf die Micrococcen günstig beeinflusst, eine Behauptung, die jedoch in jüngster Zeit nicht ohne Gegner blieb.

Wir übergehen die Versuche *Guttmann's* mit Methylviolett an Fieberkranken, sowie *v. Mosetig-Moorhof's* Berichte über angebliche Wirkung auf Carcinom; ein näheres Eingehen auf diese Farbstoffe verbietet sich uns schon aus dem Grunde, als sie sehr complicierte, uncontrolierbare Gemische sind und daher vielleicht Substanzen, die zum Teil mit der Anilingruppe nichts gemein haben, als Träger ihrer pharmakologischen Wirkung, welche mit der der übrigen Anilide so wenig übereinstimmt, zu betrachten sind. —

Studien über Dimethyl-, Monomethyl-, Diaethyl-, Phenyl- und Benzyl-Anilin.

Diese uns zur pharmakologischen Prüfung vorliegenden Anilinbasen sind unseres Wissens in der Litteratur nur durch folgende spärlichen Notizen vertreten.

Jolyet u. *Cahours* [3]) vergleichen mit der Anilinwirkung die Wirkung des Methylanilin auf Frösche und sehen bei Einatmung desselben die Bewegungen des Versuchstiers

[1]) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 26. Bd. 1890.
[2]) Jahrg. 1890, Juni bis October.
[3]) Comptes rendus des Séances de l'Acad., Tome LXVI., Pag. 1131.

träger und träger werden und nach etwa einer halben Stunde gänzlich aufhören; sie bezeichnen den Zustand mit „Abolition de la spontanéité, stupeur"; der Frosch erträgt Rückenlage, die Reflexe sind abgeschwächt, dann erlischt die elektrische Erregbarkeit der Lendennerven, während die Muskelerregbarkeit erhalten bleibt; das Herz schlägt regelmässig. Durch die Hautatmung wird das Gift wieder eliminiert und der Frosch kann sich erholen. Die genannten Forscher ziehen den Schluss: Methylanilin hebt die Thätigkeit der Gehirn- und Rückenmarkscentren auf, während Anilin diese Centren erregt und als auffallendstes Symptom klonische Zuckungen aufweist; demnach hat der Eintritt des Radikals Methyl, ohne die chemische Eigenschaft des Anilins erheblich zu alterieren, doch demselben eigentümliche physiologische Wirkungen mitgeteilt.

Im Einklang mit diesem Ergebnis, findet *Lazzaro* [1]) nach Versuchen mit Methyl-, Aethyl-, Amylanilin etc., dass Aniline, in denen ein H im NH_2 durch ein fettes Radikal (wie Methyl etc.) ersetzt ist, ihre krampferregenden Wirkungen verlieren und nur betäubend („stupéfiant") bezw. lähmend wirken.

Versuche mit Dimethylanilin.

Das für unsere Zwecke von *C. A. F. Kahlbaum*, Berlin bezogene und im hiesigen pharmakologischen Institut gereinigte [2]) Präparat Dimethylanilin, $C_6H_5N(CH_3)_2$, ist eine völlig klare, goldgelbe (in dünner Schicht fast farblose), stark lichtbrechende Flüssigkeit von starkem aromatischen Geruch und brennendem Geschmack; es hat ein

[1]) Archiv. per le scienc. med. 1891, XV., Pag. 241.

[2]) Die Reinigung wurde erzielt durch Überführen in das salzsaure Quecksilberdoppelsalz, das mehrfach umkrystallisiert durch Analyse als rein constatiert wurde; durch Zerlegen mit Natronlauge wurde dann daraus das Dimethylanilin abgeschieden.

spec. Gewicht von 0,9575 bei 19° C. und einen Siedepunkt von 192° bei 736,4 mm Hgdruck. Es fand Anwendung rein oder in Olivenöl gelöst.

Versuche an Fröschen.

I.

8/IX. 3 h. 30′ N. Mittelgrosser Wasserfrosch erhält unter einer Glasglocke 20 Tropfen Dimethylanilin auf Watte geträufelt zum Einatmen.

3 h. 35′ Unruhe, beschleunigte Atmung.

3 h. 40′ Tier reagiert nicht auf Anschlagen an die Glocke, verharrt mit halbgeschlossenen Augen in schlaffer, apathischer Haltung.

3 h. 45′ In Bauchlage mit gespreizten Vorder- und angezogenen Hinterextremitäten, macht mit letzteren auf mechanischen Reiz noch schwache, zitternde Abwehrbewegungen, aber keinen Sprungversuch mehr; duldet Rückenlage, ohne ein Umwenden zu versuchen. Herzschlag kräftig, regelmässig, 46 in 1 Minute; Haut eher trocken als schaumig.

4 h. 0′ Regungslos; Reflexe noch erhalten.

4 h. 15′ Bewegungs- und reflexlos; Atmung selten; Herzschläge 44.

4 h. 45′ Dasselbe Bild. Extremitäten- und Rumpfmuskeln faradisch ziemlich gut, jedoch nicht normal erregbar; Herzpulsationen etwas matter, 42.

5 h. 30′ u. 6 h. 30′ Stat. idem. Frosch wird nun aus der Giftatmosphäre, in welcher er 3 Stunden verweilt hat, entfernt.

9/IX. 8 h. 30′ V. Frosch hat sich jetzt (nach 14 Stunden) etwas erholt, sucht sich dem Kneifen mit der Pincette durch Abwehrbewegungen und mattes Fortkriechen zu entziehen, versucht Aufrichten aus der Rückenlage, jedoch meist vergeblich. Herzschlag (durch die Hautdecken beobachtet) kräftig, 48.

10 h. 0′ Macht die ersten spontanen, jedoch unbeholfenen Fluchtversuche.

3 h. 30′ N. Macht kräftige Sprünge, schwimmt, in's Wasser gesetzt, lebhaft umher, scheint jetzt (21 Stunden nach der 3stündigen Gifteinwirkung) zur Norm zurückgekehrt zu sein. —

II.

9/IX. 10 h. 15′ Einem Feldfrosch wird 0,1 ccm Dimethylanilin mittelst kalibrierter Pipette in den dorsalen Lymphsack geträufelt. Er hüpft einige Minuten unruhig umher.

10 h. 20′ Erhebt sich öfters zum Hüpfen, gleitet aber mit den Hinterextremitäten aus und sinkt auf den Bauch.

10 h. 25′ Liegt schlaff, mit gespreizten Extremitäten und gesenktem Kopf, erträgt jede beliebige Lage, reagiert nicht auf Zwicken; Pupillen erweitert, reagieren träge. Herzschlag 40, Respiration sistiert.

10 h. 45′ Vollkommen regungs- und reactionslos. Extremitätenmuskeln faradisch erregbar, jedoch abnorm schwach, freigelegter N. ischiadicus unerregbar.

11 h. u. 12 h. Ebenso. Herzschlag 18; nur die Vorhöfe pulsieren noch.

4 h. 30′ Tritt Herzstillstand in Diastole ein. Muskeln noch erregbar.

Resultat: In beiden Versuchen, denen sich noch einige weitere mit analogem Verlauf anreihten, zeigt der Dimethylanilinfrosch nach kurzer Unruhe das Bild einer zuweilen der Rückbildung fähigen, bei stärkerer Vergiftung jedoch zum Tode führenden Lähmung, welche Muskulatur und Herz erst zu allerletzt, mithin zunächst das Nervensystem ergreift. Die Frage nun, ob Centralapparat oder periphere Nerven gelähmt werden, suchten wir durch einige nach dem bekannten Ausschaltungsverfahren angestellten Versuche zu lösen.

III.

9/IX. Feldfrosch, welchem rechterseits die Art. und Vena iliaca isoliert unterbunden ist, erhält

3 h. 50′ 0,05 ccm Dimethylanilin unter die Rückenhaut. Hüpft unruhig hin und her.

4 h. 0′ Sprünge matt und ungeschickt, gleichen mehr einem müden Kriechen; Umwenden aus der Rückenlage gelingt erst nach längerem Zappeln.

4 h. 10′ Schlaffe Bauchlage mit Spreizung der Extremitäten und Zehen; zuweilen macht rechtes Hinterbein eine krampfhafte Streckbewegung und wird bei Bewegungsversuchen noch an den Körper angezogen, linkes aber bleibt schlaff liegen. Mittelstarke Faradisation des Rückenmarks ergiebt nur leichte Contraction im rechten Hinterbein, stärkerer Strom Tetanus desselben, hingegen keine Wirkung auf das linke Hinterbein. Bei directer Muskelreizung beide Vorderextremitäten gleich erregbar, rechte Hinterextremität erheblich reizbarer als die linke. Pupillen erweitert, aber reactionsfähig.

4 h. 15′ Reizung des linken N. ischiad. auch beim stärksten Strom erfolglos, Reizung des rechten löst Tetanus aus.

IV.

10/IX. Feldfrosch, dem rechts A. und V. iliaca einzeln unterbunden, die sakralen Lympfherzen und Hautgefässe zum Oberschenkel durch Glühhitze versengt sind, erhält

10 h. 30′ V. 0,002 Dma. (0,2 einer 1%igen öligen Lösung) in den Bauchlymphsack injiciert.

2 h. N. Anscheinend normal, erhält nochmals 0,002 Dma.

3 h. Wiederum 0,002 Dimethylanilin.

3 h. 30′ Erhält, weil noch nicht alteriert, 0,003 Dma., und

4 h. 30′ 0,01 Dma. (0,1 einer 10%igen Lösung) in den Bauchlymphsack.

5 h. 15′ u. 6 h. 30′ Ausgeprägte Bauchlage, auf mechanischen Reiz schwerfälliges Kriechen. Beobachtung wird abgebrochen.

11/IX. 10 h. 30′ V. Sprünge noch ungeschickt; erhält wiederum 0,01 Dma.

11 h. 30′ Bauchlage, Umwenden sehr mühsam; Reflexe erhalten.

12 h. Frosch erhebt sich nicht mehr aus Rückenlage, antwortet jedoch auf leisesten Reiz mit Reflexbewegungen. Faradisation des Rückens erzielt Contraction der Rumpfmuskeln, Tetanus des rechten Hinterbeins (trotz der langen Dauer des Versuchs!), nur schwache Zuckung im linken; ebenso wirkt direkte Muskelreizung. —

12/IX. 9 h. V. Frosch erholt sich; wird getötet.

V.

22/IX. Feldfrosch, dem der linke Oberschenkel mit Ausnahme des freipräparierten N. ischiad. in zwei Massenligaturen umschnürt ist, erhält

9 h. 20′ 0,03 reines Dma. subcutan.

9 h. 35′ Liegt platt auf dem Bauch, macht Kriech-, auf Reiz lebhaft intendierte, aber unbeholfene Sprungversuche, woran das unterbundene Bein sich schwächer betheiligt. Reflexe und Sensibilität gut. Inductionsstrom des *Dubois-Reymond'schen* Schlittenapparates erzielt vom Rückenmark aus Tetanus beider Hinterbeine.

9 h. 50′ Pupillen erweitert, Reflexe und Sensibilität schwach; auf Rückenmarksreizung Tetanus des linken Hinterbeins bei 12 cm Rollenabstand (ebenso bei normalem Probefrosch), dagegen keine Zuckung im rechten; direkte Muskelreizung erzielt links entschieden stärkere Contraction.

10 h. 5′ Tetanus des linken Hinterbeins erst bei 6 cm Rollenabstand, während seine Muskulatur ziemlich normal erregbar geblieben. Reflexe erloschen; Atmung sistiert; Herzschlag 64, mittelkräftig. Blut nicht merkbar verfärbt, zeigt mikroskopisch ausser normalen Blutzellen zahlreiche stark glänzende Körnchen, spectro-

skopisch zwei wenig ausgeprägte Oxyhaemoglobinstreifen und einen schwachen grauen Schatten im Rot. —

VI.

Drei möglichst gleichgrossen Feldfröschen (Controlfrösche C_1 und C_2, Versuchsfrosch V) wird der linke Oberschenkel mit Ausnahme des isolierten N. ischiad. in 2 Massenligaturen ziemlich gleichzeitig umschnürt; sofort,

12 h. 0′ erhält V 0,03 reines Dma. in den Rückenlymphsack.

12 h. 20′ C_1 und C_2 normal munter und sprungfähig. V liegt schlaff auf dem Bauch, versucht höchstens Kriechen; Sensibilität scheint etwas abgestumpft; Reflexe etwas verspätet, aber noch starke Abwehrbewegungen mit beiden Hinterbeinen, wonach linkes wieder angezogen wird, rechtes aber meist schlaff liegen bleibt. Atmung tief und verlangsamt, Herzpulsation 64, kräftig.

12 h. 30′ Stat. idem. Rückenmarksfaradisation mit $11\frac{1}{2}$ cm Rollenabstand ruft bei C_1 und C_2 prompten gleichkräftigen (links höchstens eine Spur schwächeren) Tetanus in beiden Hinterextremitäten hervor, bei V etwas trägeren Tetanus im linken, keine Spur von Zuckung im rechten Hinterbein; letzteres gerät erst bei 8 cm in Tetanus. Ischiadicusreizung erzielt bei $11\frac{1}{2}$ cm am linken Bein bei C_1, C_2, V völlig gleichen Tetanus, ebenso direkte Muskelreizung bei C_1, C_2 an allen, bei V an der unterbundenen linken Extremität; dagegen V's rechte Hinterextremität gerät vom Ischiad. aus erst bei 8 cm in Tetanus, reagiert auch auf Muskelreizung etwas schwächer.

1 h. 0′ Bei C_1 und C_2 reagieren alle Extremitäten wie 12 h. 30′. V vollkommen regungs- und reflexlos, schlaff; Pupillen stark erweitert. Linkes Hinterbein gerät vom N. ischiad. und den Muskeln aus, noch wie sonst, bei $11\frac{1}{2}$ cm. in Tetanus, vom Rückenmark aus erst bei 10 cm; rechtes (und dasselbe gilt von den

Vorderextremitäten) zeigt vom Rückenmark bei $5^1/_2$, vom N. ischiad. bei $9^1/_2$ cm die erste leise Zuckung, ist von hier aus auch für den stärksten Strom nur schwach erregbar; seine Muskulatur reagiert nur etwas schwächer, als die des linken. Atmung sistiert; Herzschlag matter, 30.

1 h. 30′ C_1 u. C_2 wie 12 h. 30′. Bei V links vom Rückenmark aus erst bei 5 cm, vom N. isch. bei 9 cm etwas träger Tetanus (Giftwirkung durch Verdunstung in der Glocke?), rechts erst bei starkem Strom schwache Reizbarkeit. Direkte Muskelreizbarkeit an beiden Hinterbeinen im Vergleich zu C_1 und C_2 mässig herabgesetzt.

3 h. 0′ Bei C_1 und C_2 Beweglichkeit, Nerven- und Muskelerregbarkeit links etwas schwächer, Tetanus bei $11^1/_2$ cm weniger vollständig. Bei V Rückenmark und rechter N. ischiad. absolut unerregbar; linker N. ischiad. und zugehörige Muskulatur weit unter der Norm erregbar. Herzschlag 22, matt, nach Aufträufeln von Atropin auf das freigelegte Herz sich nicht verändernd.

4 h. 30′ Herzschlag macht grosse Pausen.

5 h. 0′ Herz in diastolischem Stillstand, reagiert noch auf mechanischen Reiz. — Blut nicht sichtbar verfärbt. —

Das Resultat unserer Froschversuche wäre sonach folgendes: Mittelgrosse Feld- und Wasserfrösche werden durch 0,003—0,005 Dimethylanilin wenig beeinflusst, durch 0,01 vorübergehend, durch 0,03 tötlich vergiftet; sie erliegen, ohne Erregung oder Zuckungen gezeigt zu haben, einer stetig zunehmenden Paralyse. Da eine durch Gefässunterbindung oder Massenligatur von der Circulation und damit von der Giftzufuhr ausgeschlossene Extremität noch lange ihre annähernd normale Erregbarkeit beibehält, während letztere in den dem Gift zugänglichen Extremitäten schon stark beeinträchtigt ist, haben wir den Angriffspunkt des Giftes in den Extremitäten selbst zu suchen: es werden mithin, da die Muskulatur fast normal reizbar bleibt, die

motorischen Nervenendigungen gelähmt. So besitzt denn Dimethylanilin am Frosch zunächst und vorwiegend Curarewirkung, während der Herzschlag noch kräftig ist, Reflexe und Sensibilität noch gut erhalten sind, das Tier zwar apathisch und wie in leichter Narkose sitzt, aber Rückenlage noch als abnorm empfindet und aufzugeben bestrebt ist. Mit der Zeit jedoch leidet auch die Reflexleitung zur nicht vergifteten Extremität, ebenso ihre Erregbarkeit vom Rückenmark aus, ehe, wie aus Vers. VI. an Controlfröschen ersichtlich, diese Extremität durch die Anämie geschädigt ist; daraus erhellt, dass im weiteren Verlauf auch das Rückenmark, somit das Centralnervensystem der lähmenden Wirkung des Dma. unterliegt. Den tötlichen Abschluss bildet diastolischer Herzstillstand; im übrigen ist eine nennenswerte Einwirkung auf Herz und Blut nicht ersichtlich. —

Versuche an Meerschweinchen.

VII.

10/VI. Weisses Meerschweinchen mit roten Augen, von 420 g Gewicht, erhält 11 h. 0′ V. 0,2 Dimethylanilin in Öl subcutan.

3 h. 0′ N. Da sich bisher keine Veränderung zeigt, 0,2 Dma.

4 h. 0′ 0,4 Dma; auch dagegen resistent, erhält es

4 h. 50′ 1,0 reines Dma. subcutan. (Nunmehr 1,8 g in toto oder ca. 4,3 g pro Kilo.) Injection scheint wenig schmerzhaft.

5 h. 0′ Müdigkeit. Respiration 110, von normalem Typus; Puls 140. Sensibilität nicht verändert.

5 h. 30′ Tier furchtsam, sträubt sich heftig gegen Seitenlage, kann sich nur mühsam zappelnd daraus aufrichten, ist matt und hinfällig, geht auf mechanische Reizung langsam kriechend, mit nachschleppenden Hinterbeinen, hockt dann wieder unbeweglich. Sensibilität, Reflexe, Pupillen normal. R. 104; P. 136.

5 h. 45′ Es strauchelt beim Gehen, sinkt auf Bauch oder Seite.

5 h. 50′ beginnen Anfälle von heftigen, klonischen Zuckungen der Vorderbeine, leisen fibrillären Zuckungen in den Hinterbeinen, Trismus und zeitweiligem Opisthotonus. Die Anfälle dauern etwa 20 Sekunden und wiederholen sich nach ca. 1—3 Minuten langen Intervallen. Sensibilität und Reflexe erhalten; zuweilen Winseln; Respiration sehr beschleunigt.

6 h. 15′ u. 6 h. 45′ Dieselben klonischen und tonischen Krämpfe nach immer kürzeren Pausen, öfters Tetanus. Reflexe nicht gesteigert, Sensibilität erhalten. Tier fühlt sich kühl an; Schleimhäute sehr blass, doch nicht besonders livide.

10 h. 30′ Dasselbe Bild. Versuch muss abgebrochen werden.

11/IX. Morgens: Totenstarre; Pupillen etwas bräunlich.

VIII.

11/IX. 11 h. 0′ erhält ein Meerschweinchen von 390 g, 1,0 g reines Dma. (ca. 2,5 g per Kilo) durch die Schlundsonde. Keine Würgbewegung; R. 80, P. 200.

11 h. 30′ Lebhafte Thränensekretion; Tier geht langsam, schrittweise; Sensibilität und Reflexe sehr lebhaft. R. 74, P. 220.

12 h. 0′ Entleert trüben, fast milchigen Harn und geformte Fäces, schleift beim Gehen die Hinterextremitäten nach. R. 84, etwas mühsam; P. 140.

3 h. 0′ Fühlt sich kühl an; seine Bewegung ist ein zitterndes Kriechen; es wird öfters von kurzen, sagittal verlaufenden Krampfstössen durchzuckt oder fällt unter klonischen Extremitätenzuckungen auf die Seite, Reflexe und Sensibilität normal. R. 88, P. 200.

4 h. 0′ Lebhafter Bewegungsdrang, aber nur mühsames Kriechen mit Umsinken und klonischen Krämpfen.

4 h. 15′ Tier bleibt in Seitenlage, zeigt periodische Convulsionen, zeitweilig Tetanus. R. 84, P. 200.

4 h. 30′ Fast beständig klonische und tonische Krämpfe,

welche spontan, aber nicht durch äussern Reiz, ausgelöst werden.

5 h. 30′ Krämpfe häufig, aber weniger ausgiebig, sich meist nur in Zittern äussernd; zunehmende Lähmung. Tier reagiert auf leisesten Nadelstich mit Winseln. Thränensekretion nicht gesteigert. R. 88, P. 180.

6 h. 0′ u. 6 h. 30′ Ebenso; Tier schlaff und kühl; Schleimhäute blass, doch kaum livide.

12/IX. Morgens: Totenstarre. —

IX.

14/I. Ein 700 g wiegendes Meerschweinchen mit roten Augen erhält

19 h. 15′ subcutan 0,7 g reines Dma. (1,0 per Kilo).

11 h. 0′ Erscheint etwas träge.

12 h. 0′ Tier matt, nur die Vorderextremitäten bewegend; gesteigerte Speichelsekretion.

3 h. 8′ Hockt an einer Stelle, Hinterkörper wie gelähmt. Ein Blutstropfen aus einem Einschnitt ins Ohr auf einem Deckgläschen aufgefangen und auf einen bereit liegenden Objectträger gebracht zeigt mikroskopisch keine Geldrolle; neben normalen roten Blutkörperchen schwimmen im Plasma eckige in den vielgestaltigsten Formen (Poikilocyten) und zugleich in ziemlicher Anzahl kleine glänzende farblose Körnchen oder Tröpfchen, zuweilen auf der Fläche, zuweilen am Rande eines roten Blutkörperchens haften bleibend; die weissen Blutzellen scheinen etwas vermehrt.

3 h. 10′ beginnen leichte fibrilläre Zuckungen.

4 h. 0′ Blutprobe aus dem Ohr (wie auch Pupillen) entschieden etwas bräunlich, zeigt in verschiedener Verdünnung zwei tiefschwarze Oxyhaemoglobinstreifen, im Rot jedoch höchstens einen schwachen Schatten. Krämpfe sehr schwach, Tier zusammengekauert, auf jeden Reiz reagierend; Pupillen erweitert; leichte Thränensekretion.

6 h. 30′ Oft leises Winseln und Gehversuche mit schleppenden Extremitäten; zeitweilig schwache Zuckungen.

15/I. 10 h. 0′ Tier tot aufgefunden in Bauchlage.

Die Section ergiebt ausser einigen kleinen Hämorrhagieen unter der Lungenpleura nichts Bemerkenswertes. Blut, mehr dunkelvenös als bräunlich, zeigt unter dem Mikroskop neben sehr vielen normalen Blutkörperchen die vielkantigen Formen und glänzenden Körnchen (Detritusmolekel.). Es hellt sich beim Schlagen zu arterieller Röte auf, gerinnt aber nicht, und zeigt nur zwei dunkle Oxyhämoglobinstreifen. —

Resultate: 1,0—2,5 Dma. pro Kilo subcutan oder per os ruft bei Meerschweinchen Mattigkeit und Parese, besonders der Hinterextremitäten hervor, nach einiger Zeit, etwa 3—4 Stunden, mehr oder minder starkes Zittern und selbst heftige klonische und tonische Krämpfe, welche periodisch auftretend längere Zeit andauern oder bald einer zunehmenden Lähmung weichen. Die Thränensekretion wird lebhafter, die Herzaction wenig verändert, die Atmung meist beschleunigt. Gelang auch der Nachweis von Methämoglobin nicht, so zeigte das Mikroskop doch eine Veränderung und selbst Zerfall von Blutkörperchen. Wir möchten letzteren Befund nicht etwaiger Eintrocknung zumessen, denn er zeigte sich nie bei ebenso behandelten Blutproben normaler Meerschweinchen. Neben dieser Blutveränderung dürfen wir zur Deutung der Symptome eine Giftwirkung auf motorische Nervenendigungen bei noch freiem Sensorium und noch intacter sensibler und reflektorischer Leitung annehmen, dann folgend eine Erregung der Krampfcentren der Medulla oblongata resp. des Kleinhirns, und schliessliche Lähmung des Centralnervensystems, namentlich des Rückenmarks, und Tod durch Respirationslähmung. —

Versuche an normalen Kaninchen.

Es bedarf wohl kaum der Vorbemerkung, das diese namentlich auch die thermische Wirkung des Dimethylanilin

prüfenden Versuche unter den üblichen Cautelen angestellt worden sind, dass sie insbesondere in gleichmässig temperiertem Zimmer bei ca. 14° R. stattfanden, während der Messung die natürliche Haltung des Tieres gewahrt, jede Unruhe desselben möglichst verhütet, und das stumpfwinklig gebogene *Heidenhayn'sche* Thermometer stets bis zu der gleichen Tiefe (von 9 cm) in das Rectum eingeführt wurde.

X.

13/IX. Weisses Kaninchen von 1565 g Gewicht erhält 11 h. 0′ 1,0 Dimethylanilin in 20%iger öliger Lösung durch die Schlundsonde in den Magen (ca. 0,64 pro Kilo).

Zeit	T.	Resp.	Puls	Bemerkungen
11 h. 0′	38°,4	200	260	Injection per os.
12 h. 0′	38°,0	52	250	Tier unverändert.
1 h. 30′	37°,3	46	260	Leichte Salivation.
2 h. 15′	37°,1	50	240	Wiederum 1,0 Dma. (In toto ca. 1,3 per Kilo.)
2 h. 45′	36°,5	48	236	Fresslust vergangen.
3 h. 15′	36°,2	48	230	Sitzt ziemlich bewegungslos, lässt sich durch Nadelstiche nur schwer zum Laufen bringen, horcht und schnuppert aber.
4 h. 15′	35°,1	70	200	Es wiegt sich im Sitzen schaukelnd nach beiden Seiten. Vorderbeine gleiten in Abduction, so dass die Brust auf dem Boden aufruht, Hinterkörper sinkt auf die Seite; es hat Bewegungsdrang, geht aber strauchelnd und mit dem Hinterkörper umfallend. Pupillen normal, Reflexe sehr deutlich; Zittern der Ohren, in Intervallen von einer Minute ein kurzes fibrilläres Zittern in der gesamten Rumpf- und Extremitätenmuskulatur.
5 h. 15′	34°,8	90	210	Dasselbe periodische Muskelflimmern. Reflektorisches Zusammenzucken bei kurzem plötzlichem Nadelstich, dagegen geringe Reaction auf

derbere Stiche. Entleert trüben, schwach alkalischen, gelbbraunen Harn.

6 h. 15′ 34°,8 80 218 Hockt unbeweglich, ist aber für Geräusche empfindlich, frisst, verändert seinen Platz nur ungern, schwerfällig und schwankend. Wie früher periodisch fibrilläres Muskelspiel, besonders deutlich an Rücken und Oberschenkeln. Reflexe gut, Sträuben und Aufrichten aus Seitenlage. Pupillen und Ohrgefässe weder erweitert noch braun verfärbt; Mundschleimhaut blass, aber nicht cyanotisch.

14/IX. Morgens: Dasselbe Bild; Mattigkeit und schwache klonische Krämpfe.

15/IX. Morgens: Totenstarr aufgefunden. —

XI.

15/IX. Kaninchen von 1495 g erhält subcutan 1,0 Dma. (0,67 per Kilo) in 20%iger öliger Lösung an 3 Stellen injiciert.

Von den halbstündlich vorgenommenen Respirations-, Puls- und Temperaturbestimmungen erwähnen wir:

Zeit	T.	Resp.	Puls	
12 h. 0′	39°,4	120	230	Subcutan 1,0 Dma.
12 h. 30′	38°,1	50	212	Pupillen minimal erweitert; sonst normal.
1 h. 0′	37°,2	90	200	„ „ „ Fresslust.
2 h. 30′	36°,4	110	230	Pupillen erweitert. Tier sehr munter, läuft flink und sicher; schwaches fibrilläres Zittern am ganzen Körper beginnt.
3 h. 30′	36°,4	120	200	Wie 2 h. 30′.
4 h. 0′	36°,6	120	220	Lebhaft und flink, keine Spur von Mattigkeit; periodisch schwache fibrilläre Zuckungen.
5 h. 0′	37°,2	116	210	Ganz wie 4 h. 0′.
6 h. 0′	37°,6	130	200	Rechte Pupille mässig erweitert;

Tier lebhaft und behend, nicht cyanotisch, frisst; in Pausen von etwa ½ Minute kurzes, leises Beben.

16/IX. 9 h. 0′ V. 39°,3 140 230 Frisst, hüpft munter; Pupillen normal; Zittern verschwunden.

Der Nachtharn, sehr dunkelgrünbraun, mit grünlich schillerndem Häutchen giebt geringen Eiweissniederschlag, schwache Reduction alkalischer Kupferlösung, keinen Gallenfarbstoff.

XII.

15/IX. Weisses, torpides Kaninchen von 1565 g erhält 2 h. 15′ 0,2 Dma. (0,1 p. K.) in Öl subcutan, ein in demselben Käfig gehaltenes Kaninchen zur selben Zeit eine entsprechende Dosis reines Olivenöl injiciert. Halbstündliche Messungen von 2 h. 15′ bis 6 h. 15′ ergeben, bei auch sonst normalem Verhalten, beim Versuchstier ein stetiges Verharren der Temperatur zwischen 39°,3 und 39°,2, beim Controltier ein Schwanken zwischen 39°,2 und 39°,5.

XIII.

16/IX. Das 1865 g schwere Kaninchen des gestrigen Versuchs erhält 10 h. 0′ 0,5 Dma. (0,27 p. K.) in öliger Lösung subcutan.

Zeit	T.	Resp.	Puls	
10 h. 0′	39°,4	140	208	0,5 Dma. subcutan.
10 h. 30′	39°,3	120	212	Normal.
1 h. 0′	39°,6	140	190	Normal; nochmals 0,5 Dma. (in toto 0,54 p. K.).
2 h. 0′	39°,4	—	—	Keine Veränderung.
3 h. 0′	39°,4	140	220	Frisst, läuft normal; leichte Pupillenerweiterung.
5 h. 0′	39°,7	124	210	Mitunter ein kaum fühlbares Beben des Tieres, wie Frösteln.
7 h. 0′	39°,6	140	220	Normales Verhalten.

XIV.

16/IX. Das 1495 g schwere, muntere Kaninchen des gestrigen Versuchs erhält 0,5 Dma. (0,33 p. K.) in öliger Lösung subcutan.

Zeit	T.	Resp.	Puls	
3 h. 0′	39°,1	150	220	Subcutan 0,5 Dma., anscheinend schmerzhaft.
3 h. 30′	38°,4	90	230	Normal.
4 h. 0′	38°,0	90	236	„
5 h. 0′	38°,1	120	240	Pupillen etwas erweitert; Tier lebhaft, flink; in minutenlangen Intervallen kurzes, schwaches Zittern.
6 h. 0′	38°,5	100	230	Ebenso; einmal mehrere krampfhafte Kaubewegungen.
7 h. 0′	38°,9	110	230	Kein Zittern mehr.

17/IX. Morgens: Anscheinend ganz normal.

XV.

19/IX. Weisses Kaninchen von 1815 g erhält subcutan 10 h. 10′ 1,0 Dma. (0,54 p. K.) in öliger Lösung. Temp. 38°,9 steht von 10 h. 40′ bis 11 h. 40′ auf dem Minimum von 38°,3, ist 12 h. 40′ wieder auf 38°,8 gestiegen. Keine Symptome. Der 2½ Stunden nach Injection entleerte Harn ist eiweissfrei, reduciert *Fehlingsche* Lösung nur sehr langsam, nach vorhergehendem Kochen mit Salzsäure und Alkalisieren mit Natronlauge aber sofort und energischer. Die Gährungsprobe fällt negativ aus. —

XVI.

19/IX. Munteres Kaninchen von 1400 g erhält subcutan 12 h. 30′ 1,0 Dma. (ca. 0,7 p. K.) in öliger Lösung.

Zeit	T.	Resp.	Puls	
12 h. 30′	39°,5	88	220	Injection.
2 h. 0′	39°,2	84	230	Zuweilen kurzes Muskelflimmern.

4 h.	0′	39°,0	—	— Muskelzittern häufiger; sonst normal.
5 h.	0′	38°,5	120	200 Ebenso.
7 h.	0′	37°,9	—	— Ebenso; Tier frisst. Versuch unterbrochen.

20/IX. und 21/IX. Tier frisst, ist matt; 21/IX. Abends: Tod.

XVII.

22/IX. Kaninchen des XV. Versuchs, jetzt nur 1340 g schwer, erhält 0,8 reines Dma. (nahezu 0,6 p. K.) subcutan.

Zeit	T.	Resp.	Puls	
10 h. 30′	37°,2	60	240	Injection.
12 h.	0′ 35°,9	40	220	Tier kühl, ohne Zittern oder sonstige Abnormität.
1 h. 30′	35°,5	40	236	Ebenso.
4 h.	0′ 34°,9	60	208	Hüpft normal, frisst nicht.
5 h.	0′ 34°,6	—	—	Elend und matt; Schleimhäute blass und etwas livide. 10 g Blut (etwas bräunlich), dem aufgebundenen Tier aus der Carotis entnommen und defibriniert, zeigen bei 30facher Verdünnung in 1 cm dicker Schicht im Spektrum 2 scharfe O.-hämogl. streifen, doch keine Verdunkelung im Rot, in 3 cm dicker Schicht Spektrum bis auf Rot verdunkelt.

5 h. 30′: unter 34°,0 Schlaffe Seitenlage; Reflexe normal.
10 h. 30′ Ebenso; keine Krämpfe.

23/IX. Morgens: Tier tot. Die aufbewahrte gestrige Blutprobe zeigt jetzt einen deutlichen, dunklen Absorptionsstreifen im Rot. —

Die Resultate dieser 8 Kaninchenversuche lassen sich in Kürze zu folgenden Sätzen resümieren: In einer Dosis von 0,3—0,6 pro Kilo hat Dimethylanilin beim Kaninchen fast constant einen nach $1\frac{1}{2}$—2 Stunden erreichten und dann mehrere Stunden anhaltenden Temperaturabfall von 1—3° zur Folge, während von Nebenerscheinungen sich nur

fibrilläres Muskelflimmern und geringe Pupillenerweiterung zeigen. Dass diese Temperaturdifferenzen nicht Fehlerquellen oder physiologischen Schwankungen zuzuschreiben sind, zeigt die grosse Constanz der Temperatur bei kleinen, unwirksamen Dosen und bei Controltieren. (Vers. XII. und XIII.)

Höhere Dosen erniedrigen die Körperwärme noch erheblicher, rufen, ohne sichtbare Einwirkung auf Herz, Respiration, Sensorium, ein periodisches fibrilläres Muskelzucken, jedoch keine Convulsionen hervor, und töten das immer matter werdende Tier durch centrale Lähmung. Der Harn reduciert nach Kochen mit HCl schneller, enthält also wohl keinen Zucker, sondern eher eine Glycuronsäureverbindung. Eine etwaige Blutveränderung, für welche bisher nur ein postmortaler Befund (Vers. XVII. vielleicht Fäulniserscheinung) sprechen könnte, werden wir noch des weiteren prüfen. —

Versuche an fiebernden Kaninchen.

Bei der so eminenten antipyretischen Wirkung der meisten Anilinderivate war es unerlässlich, auch Dimethylanilin bei Fieberzuständen zu prüfen. Um unter möglichst klaren und uncomplicierten Verhältnissen zu experimentieren, wählten wir zur Fiebererzeugung nicht die in ihren Wirkungen so unberechenbar schwankende Injection septischen Materials, sondern den durch *Aronsohn* und *Sachs*[1]) zuerst bekannt gewordenen, dann von *Gottlieb*[2]) u. a. für thermische Versuche benutzten Gehirnstich, welcher stets eine typisch verlaufende Temperatursteigerung hervorruft. Die Operation machten wir genau nach den Angaben der genannten Forscher, auf welche wir hier verweisen möchten. Auch wir fanden in einigen Vorversuchen ohne Dimethylanilinanwendung die Erfahrung bestätigt, dass nach Gehirnstich die rasch ansteigende Temperatur sich viele Stunden

[1]) *Pflüger's* Archiv 1885. XXXVII. Bd.
[2]) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 26. Bd. 1890.

(6—12 und mehr) auf maximaler Höhe hält und erst dann allmählich abfällt.

XVIII.

18/XI. Einem weissen Kaninchen von 1290 g wird das Schädeldach rechterseits im Winkel zwischen Sagittal- und Coronalnaht trepaniert, Dura gespalten und mittelst Glasstäbchens der Gehirnstich bis zur Schädelbasis ausgeführt.

Zeit	T.	Resp.	Puls	Bemerkungen.
9 h. 30′	**39°,5**	—	—	Gehirnstich 9 h. **50′**; Tier zeigt nach Operation völlig normales Verhalten.
10 h. 20′	38°,2	100	230	
1 h. 20′	39°,0	—	—	Hüpft normal, frisst.
11 h. 20′	39°,4	—	—	
3 h. 20′	40°,0	104	≥24	Völlig normal und munter.
5 h. 50′	40°,2	—	—	
6 h. 30′	**40°,1**	—	—	Erhält **0,65** Dma. (0,5 p. K.) in Öl per os.
7 h. 30′	38°,8	56	224	
8 h. 30′	**38°,4**	—	—	Tier ganz normal.
10 h. 0′	38°,4	—	—	

19/XI. 10 h. 0′ V. 39°,7 Tier frisst nicht, sonst munter. Nachtharn spärlich, dunkelbraun, ölig-gallertig, filtriert langsam aber vollständig, reagiert sauer (Hungerharn), riecht (obwohl nicht mit Dma. in Berührung gekommen und ohne sichtbare Verunreinigung) stark nach Dimethylanilin, ist eiweissfrei, kräftig reducierend, ohne Blut und Blutfarbstoff.

20/XI. 10 h. 0′ V. Tier hungert noch, erscheint im übrigen normal. Harn gallertig, ohne Dma.geruch, reduciert, enthält mässige Mengen Eiweiss.

21/XI. 10 h. 0′ V. 37°,8 30 212 Abgemagert, wiegt noch 990 g.

24/XI. 10 h. 0′ V. 37°,4 Tier sehr matt, 820 g; Harn wie 20/XI.

XIX.

21/XI. Bei einem albinotischen Kaninchen von 1570 g wird 10 h. 30′ links der Gehirnstich gemacht. Temperatur 10 h. 30′: 38°,7; 12 h. 30′: 39°,8; 2 h. 30′: 40°,1; 3 h. 0′: 40°,3 (Maximum); 4 h. 0′: 40°,0; 8 h. 0′: 40°,0. Versuch wurde unterbrochen.

22/XI. Zeit	T.	Resp.	Puls	
10 h. 30′	**39°,4**	72	216	Tier hat gefressen, Koth entleert, aber keinen Urin; Gewicht 1420 g. Gehirnstich rechts.
11 h. 30′	39°,5	50	240	Normal; Diurese; Harn braun, alkalisch.
12 h. 30′	39°,9	—	—	Tier etwas somnolent, sonst normal.
3 h. 0′	40°,2	52	220	
4 h. 30′	**40°,3**	—	—	Per os **0,85** (ca. **0,6** p. K.) Dma. in Öl.
5 h. 0′	39°,1	—	—	
6 h. 30′	**38°,1**	34	208	Tier unverändert, nur zuweilen ganz schwaches Zittern (Intoxicationschwelle).
10 h. 0′	38°,1	—	—	

23/XI. Temperatur normal; Tier matt, frisst nicht.

24/XI. 11 h. 0′: unter 34°,0 44 240 Tier kühl, collabiert; Pupillen eng, mattbräunlich. Harn (mit Koth verunreinigt) dunkelbraun, riecht nach Dma., schwach sauer, enthält Eiweiss, reduciert stark, zeigt im Spektrum keine Verdunkelung. Blutstropfen aus dem Ohr zeigt ein auffallendes mikroskopisches Bild: Keine Spur von Geldrollenbildung, nur sehr spärlich normale rote Blutkörperchen, dagegen viele granulierte weisse Blutzellen,

sehr viele zerfallene rote Blutkörperchen, eckige und stachelige Formen mannigfaltiger Gestalt, rote Blutkörperchen mit aufgelagerten stark glänzenden Detrituskörnchen, massenhaft Detritus. Blutprobe aus der V. saphena dunkelbraun, hellt sich beim Schlagen etwas auf, zeigt in verschiedener Verdünnung, und auch nach schwacher Ansäurung (mit einigen Tropfen einer 1%igen Phosphorsäure), nur die Oxyhämoglobinstreifen.

5 h. 5′ Tod in sitzender Haltung. Section ergiebt starke Füllung der Abdominalgefässe mit flüssigem Blut, der Gedärme und Harnblase mit Excreten, in der rechten Lunge drei nadelknopfgrosse, subpleurale Blutergüsse, sehr hyperämische, dunkelcyanotische Nieren. Harn aus der abgespülten und dann angestochenen Blase in reinem Gefäss aufgefangen, schwach sauer, zeigt spectroskopisch zwei O.-häm.streifen und einen Streifen im Rot (22,0—23,0; Natriumlinie auf 26,0 eingestellt). Leichenblut, dunkelbräunlich, sehr schwach alkalisch, zeigt nur die O.-häm.streifen, auch nach schwacher Ansäuerung; erst bei Ansäurung bis zu makroskopischer Verfärbung tritt im Rot eine leichte Verdunkelung auf, welche mehr links liegt (21,0—22,5) als der beim Harn bemerkte Streifen und breiter ist.

Im Hinblick auf den mikroskopischen Blutbefund dieses Versuchs untersuchten wir in derselben Weise Blutproben von intakten Kaninchen; wir fanden darin einige kurze Geldrollen, ihre Fläche oder ihren Rand zeigende rote Blutkörperchen und einige weisse Blutzellen, aber keine zackigen Formen und keinen Detritus.

Dagegen zeigte ein Parallelversuch mit Amylnitritinhalation in dem dunkelchokoladebraunen, jedoch nur die O.-häm.streifen liefernden Kaninchenblut ein ähnliches mikroskopisches Bild, wie der vorstehende Dimethylanilinversuch, nämlich die mannigfaltigsten Poikilocyten, hingegen fast gar keine Detrituskörnchen.

XX.

11/XII. Kaninchen von 1500 g.

Zeit	T.	
11 h.	0′ 39°,5	Gehirnstich rechts; Blutung minimal; Tier normal munter.
12 h.	30′ 39°,8	
1 h.	0′ 40°,3	Blutuntersuchung zeigt normale Blutzellen.
4 h.	30′ 40°,5	Tier frisst, ist munter.
5 h.	45′ 40°,8	Subcutan 0,9 Dma. (0,6 p. K.) in Öl.
6 h.	15′ 39°,6	Mehrmals Defäcation.
7 h.	15′ 38°,8	Tier munter, zeigt kein Vergiftungssymptom. Blutstropfen aus dem Ohr, dunkel und ins Bräunliche spielend, zeigt unter dem Mikroskop noch sehr viele normale Blutzellen, jedoch auch zahlreiche vielkantige, rote Blutkörperchen schwimmen im Plasma, hie und da spärliche Detritusmolekel.
8 h.	15′ 39°,0	Häufig ein schwaches, kaum fühlbares Muskelflimmern, sonst anscheinend Normalzustand.

12/XII. 10 h. 30′ 38°,2 Tier hat etwas gefressen, ist munter; zeitweilig leises Muskelzittern; Nachtharn rotbraun, gelatinös, riecht sehr stark nach Dma. (enthält Kothballen), alkalisch, sehr eiweissreich, reduciert nicht, lässt *Hellersche* Blutprobe und Spektroskopierung negativ ausfallen. Blut zeigt viele kantige, rote Blutkörperchen und eine enorme Vermehrung der weissen Blutzellen, welche an einigen Stellen in Gruppen von 8—12 zusammengehäuft liegen.

12 h. 30′ 38°,8 Häufig Beben; frisst nicht.

3 h. 30′ 38°,9 Ohrengefässe eng und bräunlich, Schleimhäute blass und etwas bläulich. Der bei Entleerung in reinem Gefäss aufgefangene, also sicherlich nicht verunreinigte Harn riecht nach Dma., verhält sich chemisch ganz wie der Nachtharn. Blut tiefbraun, spektroskopisch normal.

5 h. 30′ 39°,4 Ausser Mangel an Fresslust keine Symptome.
13/XII. 12 h. 0′ 35°,0 Tier schlaff, collabiert; Diarrhoe. Nachtharn mit grünlichem Schimmer, alkalisch, albuminös, zeigt O.-häm.streifen, reduciert nicht.
4 h. 0′ 33°,5 R. 80; P. 144, kräftig. Tier elend, soporös; heute noch keine Diurese (Uraemie?). Blut bräunlich, hydrämisch, zeigt Zunahme der Leucocyten, fast gar keine normalen roten Blutkörperchen sondern zackige Formen und enorme Mengen Detritus als grössere und kleinere Körnchen.
4 h. 30′ Laufkrampf, mühsame, krampfhafte Atemzüge, Streckung, Atemstillstand, Erlöschen der Reflexe; Herz pulsiert noch.

Sofortige Section: In dem schlaffen, jedoch auf mechanischen Reiz noch mit Contraction antwortenden Herzen und in den grösseren Gefässen überall flüssiges, dunkelchokoladebraunes Blut, das sich auch beim Defibrinieren nicht aufhellt, zwei tiefschwarze O.-häm.streifen, aber, auch bei Ansäurung bis zu saurer Reaction, keinen Streifen im Rot aufweist. Unter der linken Lungenpleura zwei stecknadelknopfgrosse Hämorrhagieen. Magen und Darm mit weichem Inhalt gefüllt, an der kleinen Curvatur ein braunes hämorrhagisches Pünktchen. Frische Schnitte durch die Nieren zeigen die geraden Harnkanälchen zum grossen Teil vollgepfropft mit bräunlichen Körnchen (Blutfarbstoff). Gallenblase prall gefüllt mit gelbgrünlicher Galle.

Resultate: Dimethylanilin setzt in Dosen von 0,5—0,6 p. K., welche zunächst noch keine Vergiftungssymptome hervorrufen, die gesteigerte Temperatur des Kaninchens in $1^1/_2$—2 Stunden um 1,7—2°,0 herab, hält sie stundenlang auf diesem subnormalen Stand und lässt sie dann ganz allmählich wieder ansteigen. Möglich, dass die jetzt schon mikroskopisch nachweisbare Blutveränderung den Stoffwechsel und mit ihm die Wärmeproduction beeinträchtigt, wahrscheinlicher aber ist der so prompte und plötzliche Temperaturabfall durch eine

lähmende Wirkung des Dma. auf die durch den Gehirnstich erregten wärmeregulatorischen Gehirnpartieen veranlasst. Zweifellos war auch eine deletäre Einwirkung auf das Blut, sich äussernd in Zerfall roter Blutkörperchen, Hydrämie und Leucocytose, chokoladebrauner Verfärbung, Befunde, wie sie z. B. von *Leber* [1]) bei dem Blutgift Hydroxylamin, von *v. Engelhardt* [2]) beim Anilin gemacht sind. Dieser Zerfall des Blutes kann noch nach Tagen, ohne sonstige Vergiftungssymptome, unter Hämoglobinurie zum Tode führen, welcher nach kurzen Erstickungskrämpfen an Respirationslähmung erfolgt. Methaemoglobin war nicht mit Sicherheit nachzuweisen, denn in Vers. XVII. könnte es sich wohl ebenso gut um eine Zersetzung, wie um „nachträgliche Bildung von Methämoglobin" handeln, in Vers. XIX. vielleicht um einen unter Einwirkung des Dma. gebildeten unbekannten Harnfarbstoff. Wir wissen ja aus der Differenz zwischen den Chloratversuchen von *Marchand* [3]) und von *Stockvis* [4]) sowie aus zahlreichen andern Arbeiten über Blutgifte, dass es niemals oder doch nur in seltenen Ausnahmen [5]) gelingt, beim Kaninchen Methämoglobin aufzufinden; wir sahen auch bei direktem Zusatz von Dimethylanilin zu defribiniertem, verdünnten Kaninchenblut nur den breiten Streifen des reducierten Hämoglobins. Daher wählten wir zum Studium der Blutwirkung eine Katze.

---

[1]) Toxikologische Untersuchungen über die Wirkung des Hydroxylamin's. I.-D. Nürnberg 1888.

[2]) l. c. S. 30 ff.

[3]) *Virchows* Archiv 91. Bd.; Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. XXII. u. XXIII. Bd.

[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. XXI. Bd.

[5]) So z. B. *Giacosa* in *Hoppe-Seylers* Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. III.

Versuch an einer Katze.

XXI.

18/IX. 11 h. 0′ erhält eine Katze von 2135 g subcutan 0,2 Dma. (fast 0,1 p. K.) in Öl. Weil keine Veränderung, 12 h. 30′ nochmals 0,2 Dma. (in toto fast 0,2 p. K.); R. 38.

2 h. 0′ R. 36. Tier sitzt ruhig, fast teilnamlos.

2 h. 30′ R. 60. Scheint sehr matt, sitzt mit gesenktem Kopf, reagiert nicht mehr auf Streicheln, geht noch ziemlich behend, jedoch eigentümlich vorsichtig und schwankend, wie trunken oder schwindlig; entleert klaren, blassgelben, eiweissfreien, nicht reducierenden Harn. Pupillen reagieren sehr wenig, Zunge ist deutlich livide; zuweilen eine Art Keuchen.

4 h. 0′ Tier ist apathisch, wie halb narkotisiert; Pupillen weit und träge. Gehversuche nur auf äussere Anregung, strauchelnd, im Zickzack. Reflexe und Sensibilität gut.

6 h. 0′ Dasselbe Bild noch ausgeprägter; die Katze lässt sich Seitenlage gefallen. Schleimhäute livide.

19/IX. 8 h. 30′ Katze liegt wie gelähmt, regt sich nicht von der Stelle, zittert öfters.

10 h. 0′ Sitzt regungslos, nur zuweilen sich schüttelnd oder plötzlich zusammenfahrend; zum Gehen gereizt, fällt sie nach einigen strauchelnden Schritten mit dem Hinterkörper auf die Seite. Reflexe und Sensibilität normal. Temp. unter 34°,0; Resp. mühsam, 50; Herzschlag 180, ziemlich kräftig.

11 h. 0′ Sitzt mit hin und her wackelndem Kopf; häufig mässiges Zucken in Rumpf- und Extremitätenmuskeln, oft auch ein Ruck durch den ganzen Körper. Pupillen weit, Schleimhäute sehr livide.

2 h. 30′ Ebenso; macht auf Reizung einige schnelle, aber heftig schwankende Schritte mit vorgestrecktem, wackelndem Kopf. Resp. 44—48, mühsam und stossweise, Puls

130, kräftig. Seit gestern Nachmittag 2 h. 30′ keine Diurese.

3 h. 30′ Am *Ludwigschen* Kymographion zeigt sich in der rechten Carotis ein Blutdruck von 77 mm Hg. Eine Blutprobe von 25 ccm, aus der Carotis, exquisit chokoladenbraun, sofort defibriniert und nach 30facher Verdünnung untersucht, zeigt in 2 cm dicker Schicht 2 deutliche O.-häm.streifen und einen schwächeren Methämoglobinstreifen; in 3½ cm dicker Schicht werden erstere schwächer, letzterer deutlicher; in 4 cm dicker Schicht ist das Spektrum bis auf Rot absorbiert, im Rot zeigt sich ein dunkler Streifen. Der jetzt entleerte Harn reduciert (schneller nach Kochen mit HCl. und alkalisieren). Tier wird nach Carotisunterbindung losgebunden.

4 h. 30′ Seitenlage; zwei Anfälle von krampfhaften Laufbewegungen, häufig stossartige Zuckungen wie elektrische Schläge; Dyspnoe; Herzschlag 40, regelmässig.

5 h. 0′ Atmung wird stertorös, von apnoischen Pausen unterbrochen; Zuckungen und in den Vorderbeinen Laufkrämpfe, öfters Winseln.

5 h. 15′ Minutenlange Atempausen; Coma; Reflexe, Sensibilität und Krämpfe sind verschwunden.

5 h. 25′ tritt Stillstand der Respiration ein.

5 h. 30′ Herzschlag noch schwach fühlbar, 40.

5 h. 35′ Herzstillstand. Gesichtsmuskeln und N. facialis faradisch gut erregbar. Blutprobe zeigt neben etwas abgeschwächten O.-häm.streifen einen intensiven Methämoglobinstreifen. —

Bei der Katze sehen wir mithin nach der relativ geringen Dosis von noch nicht 0,2 Dma. pro Kilo frühzeitige Störung der Centren für Coordination und Gleichgewicht, Cyanose und Methämoglobinbildung, welch letztere, gemeinsam mit centraler Lähmung, den Tod durch Atemstillstand herbeiführt. Ein deutlicher Einfluss auf Herz, Blutdruck und motorische Nervenendigungen wird nicht beobachtet. —

Ein Rückblick auf unsere gesamten Versuche bietet uns nun etwa folgendes Bild der Dimethylanilinwirkung. In gleichen oder sogar kleineren Dosen, wie Anilin, ist Dma. ein Blut- und Nervengift. Die anilinartige Wirkung auf das Blut tritt nicht immer ganz so klar hervor, wie bei Anilin, kann aber zweifellos zu Methämoglobinbildung und sogar zur Zerstörung roter Blutkörperchen führen (mit Nephritis und Hämoglobinurie). Bei Meerschweinchen in gleichem, bei Kaninchen in geringem Grade wie Anilin die Krampfcentren erregend und dann die Centralapparate (auch die wärmeregulatorischen) lähmend, unterscheidet sich Dma. beim Kaltblüter recht auffallend vom Anilin: Die von *Schuchardt* [1]) u. a. beschriebenen heftigen Krampfzuckungen fehlen stets, es kommt nach Dma. vor der Einwirkung auf das Centralnervensystem schon zu einer Curarewirkung, zur Lähmung der motorischen Nervenendigungen.

Da es zunächst unsere wesentlichste Aufgabe war, eine Symptomatologie und deren Analyse zu liefern, so konnten wir dem Schicksal des Dimethylanilin im Organismus und seiner Ausscheidung keine eingehendere Beachtung schenken. Wir können aus dem öfters auftretenden Dimethylanilingeruch des (nicht verunreinigten) Harns und aus seiner nach Kochen mit HCl verstärkten Reductionskraft bei negativer Gährungsprobe, sowie aus der Analogie mit andern Aniliden höchstens vermuten, dass ein Teil des Dma. sich der Umsetzung entziehen und unverändert ausgeschieden werden kann, ein anderer Teil nach der Spaltung als gepaarte Glycuronsäureverbindung sich im Harn vorfindet. —

---

[1]) *Virchow's* Archiv XX. 1861. Archiv der Pharmacie 156. Bd. 1861.

Versuche mit Monomethylanilin.

Monomethylanilin $C_6H_5 . NH . CH_3$, ebenfalls aus der Fabrik von *C. A. F. Kahlbaum* stammend, ist eine dem Dimethylanilin in Farbe und Geruch ähnliche Flüssigkeit, bräunt sich aber leichter bei Luftzutritt, siedet bei 192°.

Versuche an Fröschen.

I.

11/IX. Ein Feldfrosch erhält unter einer Glasglocke

3^{45} 20 Tropfen Monomethyl-A. auf Watte zum Einatmen.

4 h., 4^{30} ist noch keine Veränderung sichtbar.

5^{30} Frosch ruht in schlaffer Bauchlage mit gespreizten Extremitäten; häufig treten spontane, blitzschnelle, flimmernde Zuckungen abwechselnd in den verschiedensten Muskeln des Rumpfes und aller Extremitäten auf; Anschlagen an's Gefäss steigert diese im Übrigen spontanen Zuckungen. Tier erträgt Rückenlage, ohne sich zu regen, macht auf mechanische Reizung zuckende Reflexbewegungen. Herzschlag 44; Atmung erfolgt nur auf Reizung; die Haut ist mit reichlichem Sekret bedeckt.

6 h. Anblasen löst keinen Reflex aus, jedoch auf mechanischen Reiz werden die Zuckungen viel stürmischer. Inductionsstrom (mit 10 cm Rollenabstand) erzielt vom Rückenmark aus nur zuckende Contraktion, bei Muskelreizung Tetanus der Extremitäten.

6^{30} Stat. idem. Frosch wird aus dem Bereich des Giftes entfernt.

12/IX. 9 h. V. Frosch völlig regungs- und reflexlos; Rückenmark und Muskulatur schwach erregbar; Haut sehr nass. Herz pulsiert langsam und schwach.

13/IX. 9 h. V. Herz steht in Diastole. Rückenmarksreizung erfolglos, Extremitätenmuskeln schwach erregbar. Herz

reagiert noch schwach auf mechanischen Reiz, nicht auf Atropin. —

II.

Feldfrosch, welchem der linke Oberschenkel ohne den isolierten N. ischiad. durch 2 Massenligaturen umschnürt ist, erhält

12^{30} 0,02 reines Monomethyl-A. in den dorsalen Lymphsack.

12^{45} Springt matter, kann sich aus Rückenlage nur mühsam umwenden.

12^{50} beginnen leichte fibrilläre Zuckungen, hören aber schon nach 10 Minuten auf; Atmung krampfhaft, stossweise; Herzschlag 56. Bewegungen schwach und zitternd, ein Mittelding zwischen Lähmung und Krampf.

2 h. Regungslose Bauchlage; Reflexe stark, zuckend; auf Streichen der Rückenhaut folgt einige Zeit hindurch lebhaftes fibrilläres Zucken in Rumpf und Extremitäten; bei Betupfen mit Essigsäure zucken beide Hinterextremitäten gleich stark. Bei Rückenmarksfaradisation zucken die Vorderbeine gleich schwach, rechtes Hinterbein fast gar nicht, linkes gerät in Tetanus, auch sind seine Muskeln faradisch sehr deutlich erregbarer, als die des rechten. Anblasen, Anschlagen ans Gefäss löst keine Reflexzuckungen aus. Pupillen sehr weit und rund.

3 h. Stat. idem.

5 h. Atmung sistiert, Herzschlag 20; Reflexe im Erlöschen. Starker Rückenmarksstrom erzielt nur schwache Contractionen in beiden Hinterextremitäten; Ischiadicusreizung rechts eine Spur von Contraction, links Tetanus; Muskelreizung rechts starke Contraction, links Tetanus. Blut ziemlich dunkel (zum Spektroskopieren nicht ausreichend).

III.

18/XI. Ein Wasserfrosch, welchem um 12 h. die Medulla oblong. vom Kleinhirn durch subcutanen Querschnitt

getrennt ist, sitzt unbeweglich, erträgt jede beliebige Lage, ist aber reflexempfindlich. Er erhält

4^{30} 0,01 Monomethyl-A. in öliger Lösung per os.

4^{45} Auf Berührung krampfhaftes Ausschnellen der Hinterextremitäten und zitterndes Zurückziehen derselben.

5 h. Bei Beklopfen des Tellers und auch ohne äussere Veranlassung zitternde Bewegung der Hinterbeine, Zittern in Kopf-, Augenlied- und Vorderbeinmuskeln. Atmung krampfhaft, verlangsamt.

5^{30} Zuweilen spontanes plötzliches Ausschnellen der Hinterbeine, die dann unter klonischen Zuckungen wieder langsam und mühsam an den Körper gezogen werden. Reflexsteigerung; Abwehrbewegungen erfolgen blitzschnell, tetanusartig; bei Rückenlage klonische Zuckungen der Vorderbeine.

6^{30} beginnen Fibrillärzuckungen in den Muskeln aller Extremitäten und klonische Krämpfe der Hinterbeine, welche nicht mehr flectiert werden, sondern schlaff ausgestreckt liegen. Auf Anklopfen erfolgen stürmische, zuckende Reflexbewegungen. Tetanus beider Hinterbeine vom Rückenmark aus bei $8^1/_2$, vom linken N. ischiad. aus bei 12 cm Rollenabstand.

7 h. Blut aus der linken Art. femoralis, bräunlich, nicht verunreinigt, zeigt bei 15facher Verdünnung in $^1/_2$ cm dicker Schicht 2 O.-häm.streifen und einen schwarzen Streifen im Rot, in dickerer Schicht Absorption des Spektrums bis auf Rot, im Rot einen tiefschwarzen Streifen (21,5—22,81 Natriumlinie = 26,0).

8 h. Spontane Krämpfe sistiert; gesteigerte, tetanusartige Reflexe. Pupillen dilatiert; Atmung steht.

19/XI. 10 h. V. Herz in Diastole, reagiert noch auf mechanischen Reiz.

Resultate: Monomethylanilin ruft beim Frosch lebhafte fibrilläre und meist auch klonische Zuckungen hervor, welche

durch Ausschaltung des Gehirns und durch reflektorische Reize noch gesteigert werden, mit Erhöhung der Reflexe und zugleich mit lähmungsartiger Schwäche einhergehen. Allmählich nimmt die Lähmung zu; sie, welche zuerst die motorischen Nervenendigungen befiel, Gehirn (leichte Narkose) und Rückenmark wenig afficierte, ergreift denn auch die centralen Apparate. Herz und Muskulatur bleiben lange intakt. Pupillenerweiterung tritt constant auf und Methämoglobin kann nachgewiesen werden.

Versuch am Meerschweinchen.

IV.

Ein rotäugiges Meerschweinchen von 550 g erhält

11 h. 0,5 reines Monomethyl-A. (ca. 0,9 p. K.) subcutan.

11^{30} R. 64; P. 188. Sensorium, Beweglichkeit, Reflexe und Sensibilität normal; in Pausen von ½—1 Minute zeigt sich ein kurzes Beben des ganzen Tiers, zuweilen mit krampfhaften Kaubewegungen. Harnentleerung.

12^{30} R. 68; P. 190. Unruhe, Winseln; Tier bewegt sich behend, fühlt sich kühl an. Pupille nicht merklich erweitert. Häufiges Zittern, zuweilen ein kurzer krampfhafter Stoss durch den Körper. Defäcation.

2^{30} Bewegungsdrang, aber der Gang ist zitterig kriechend, namentlich die Hinterextremitäten scheinen matt; statt des Zitterns durchfahren jetzt den Körper blitzartige tetanische Stösse, wie elektrische Schläge.

3^{30} Die Krampfstösse folgen einander fast ununterbrochen; das Tier ruht mit dem anscheinend gelähmten Hinterkörper auf dem Boden, bewegt sich zuweilen uhrzeigerartig d. h. nur auf den Vorderextremitäten, kann sich aus Seitenlage erst nach längerem Zappeln umwenden. Pupillen bräunlich.

4^{30} Aufrichten aus Seitenlage gelingt nicht mehr; Tier liegt in halber Seitenlage mit gespreitzten Hinterextremitäten, in rasch einander folgenden tetanischen Stössen zusammen-

zuckend; periodische klonische Zuckungen fehlen. Pupillen dunkelbraun, erweitert, fast gar nicht reagierend; Schleimhäute blassbläulich.

5 h. u. 7^{30} Ebenso; selten auch klonischer Extremitätenkrampf. Sensorium, Reflexe, Sensibilität nicht gestört.

10 h. Tot aufgefunden.

Resultat: Schon 0,9 Monomethylanilin pro Kilo sind für ein Meerschweinchen tötlich. Tonische, seltener klonische Krämpfe zeigen eine starke medullare und spinale Erregung an, welche allmählich in Lähmung übergeht. Es fällt ausserdem die Erweiterung und Bräunung der Pupille und die Lividität der Schleimhäute auf.

Versuche an Kaninchen.

V.

9/X. Junges albinotisches Kaninchen von 1330 g erhält subcutan 0,25 reines Monomethyl-A. (fast 0,2 p. K.).

Zeit	T.	Resp.	Puls	
10 h.	**39°,2**	88	212	Injection.
11 h.	38°,5	64	236	Geringe Salivation, Pupillen etwas bräunlich; Schleimhäute schwach livide
12 h.	38°,2	68	250	Ebenso.
1 h.	**37°,9**	68	244	Ebenso; sonst keine toxischen Erscheinungen. Tier munter und flink.
2 h.	38°,1	70	—	
3 h.	38°,5	62	—	
5 h.	39°,0	—	—	Leichte Pupillenbräunung ist die einzige sichtbare Veränderung.

10/X. 12 h. 38°,8 Pupillen noch immer etwas bräunlich.

VI.

8/X. Braunes Kaninchen von 1480 g erhält 0,5 reines Monomethyl-A. (ca. 0,34 p. K.) subcutan.

Zeit	T.	Resp.	Puls	
11^{15}	**39°,1**	112	240	Injection.
12^{15}	38°,8	84	220	Ohren kühl.

	1^{15}	37°,7	90 220	Häufig minimales fibrilläres Muskelzittern.
	2^{15}	**36°,9**	116 230	Ebenso; im Übrigen Normalzustand.
	3^{15}	37°,3	110 256	Schwache Tränensekretion; Zunge etwas livide; häufig kurzes Muskelflimmern.
	4^{15}	37°,5	116 220	Ebenso.
	7^{15}	38°,0	— —	Ebenso; Tier frisst.
9/X.	10^{15}	38°,8	116 236	Tier anscheinend ganz normal.
	1^{15}	39°,3	108 200	

Nachtharn dunkelbraun, schwach alkalisch, giebt Eiweissniederschlag und reduciert.

VII.

Weisses Kaninchen aus demselben Wurf wie Versuchstier V, 1150 g schwer, erhält 0,6 reines Monomethyl-A. (0,52 p. K.).

Zeit T. Resp. Puls

10 h. 39°,3 112 200 Subcutane Injection.

10^{30} 38°,4 — — Starke Salivation; Tier bewegt sich nur mühsam und zitternd, Vorder- und Hinterextremitäten gleiten aus, liegen gespreizt, sodass das Tier platt auf dem Boden ruht. Reflexe und Sensibilität normal.

10^{45} In kurzen Intervallen lebhaftes Zittern des Rumpfes und der Extremitäten; diese klonischen Krampfanfälle treten spontan auf, werden aber auch regelmässig durch Händeklatschen ausgelöst.

11 h. 35°,7 200 220 Schlaffe Seitenlage; Krämpfe rudimentärer; Pupillen etwas erweitert, vollkommen starr; Pupillen, Iris, Ohrengefässe hochgradig braun verfärbt. Sensibilität und Reflexe etwas abgeschwächt.

12 h. unter 34°,0; P 200; Resp. sehr beschleunigt und oberflächlich; schwache klonische Zuckungen, vorwiegend

tetanische Stösse; Nystagmus; Herzschlag kaum verändert.

3^{45} Blutprobe von 5 ccm aus der Carotis, dunkelviolettbraun, zeigt nur einen dunkeln breiten Hämoglobinstreifen (ebenso am folgenden Tage), mit 1 Tropfen verdünnter H_3PO_4 einen Streifen im Rot, wieder alkalisiert und filtriert einen Schatten im Rot.

5 h. Mässige Benommenheit, Reflexe schwach, häufig tonische Krämpfe. Pupillen braun, Schleimhäute livide; Resp. 110, oberflächlich; Herzschlag matt.

7^{30} Tot aufgefunden.

Diesen Versuchen entnehmen wir: Schon bei 0,2—0,34 p. Kilo Kaninchen bewirkt Monomethylanilin neben den ersten und leichtesten Vergiftungssymptomen, nämlich Pupillenbräunung und leisem fibrillären Muskelzittern, in 3 Stunden einen $1^0,3$—$2^0,2$ betragenden Abfall der Temperatur, welche dann nur langsam zur Norm zurückkehrt. Eine grössere Dosis, z. B. 0,52 p. K., führt zu hochgradiger Temperaturerniedrigung, auch schon vor Abkühlung des Tieres infolge abnormer Haltung, ferner zu heftigen tonischen (seltener klonischen) Krämpfen, zu Cyanose, Braunfärbung des Blutes, allgemeiner Lähmung. Wir halten dafür, dass der nach schwacher Ansäurung sichtbare und auch nach Rückalkalisierung nicht ganz erlöschende Streifen im Rot des Spektrums eher dem sauren Haematin als dem Methämoglobin angehört; in zahlreichen Controlversuchen aber, auf deren Aufzeichnung wir hier verzichten müssen, fiel uns stets die Erscheinung auf, dass zur Erzeugung dieses Absorptionsstreifens im Rot ceteris paribus bei normalem Kaninchenblut fast doppelt so viel Tropfen einer 1%igen Phosphorsäure nötig waren, als beim Blut der mit Monomethylanilin vergifteten Kaninchen, ein Unterschied, der neben der deutlichen Braunfärbung ebenfalls auf eine Alteration des Blutfarbstoffs hinweist. —

Nach diesen unseren Ergebnissen nun erkennen wir dem

Monomethylanilin eine sehr nahe pharmakologische Verwandtschaft mit dem Anilin zu. Es wirkt bei Warmblütern etwas intensiver als Dimethylanilin, bei Kaltblütern aber dadurch von ihm verschieden, dass es nicht nur curareartig, sondern wie Anilin auch krampferregend einwirkt. —

Versuche mit Diaethylanilin.

Diaethylanilin $C_6H_5N(C_2H_5)_2$, von *C. A. F. Kahlbaum*, ist eine klare, goldgelbe Flüssigkeit von angenehm aromatischem Geruch und brennendem Geschmack, welche sich, auch in öliger Lösung, an der Luft mit der Zeit dunkler färbt. Spez. Gew. 0,939 bei 18°; Siedepunkt 213°,3 bei 760 mm Hg.

Versuche an Fröschen.

I.

Kleiner Feldfrosch erhält unter Glasglocke zum Einatmen

2 h. 20 Tropfen Diaethyl-A., auf Watte geträufelt; er bleibt dicht am Wattebausch sitzen.

2^{15} Sitzt geduckt, mit gespreizten Vorder- und angezogenen Hinterbeinen, mit halbgeschlossenen Augen, sträubt sich kaum gegen Rückenlage, regt sich spontan nicht, macht auf Insulte schwache und verspätete Abwehrbewegungen. Anschlagen ans Gefäss erfolglos. Resp. 44, Herzschlag 24.

2^{30} Tier schlaff, erträgt jede Lage ohne Regung, reagiert weder auf starkes Kneifen, noch auf Essigsäure. Rückenmarksreizung bei 10 cm Rollenabstand erzeugt schwachen, Muskelreizung normalen Tetanus. Haut schäumt; Pupillen etwas erweitert.

3 h. Liegt mit geschlossenen Augen, regungs- und reflexlos; Rückenmarksreizung fast erfolglos, N. ischiad. nur bei starkem Strom erregbar, Muskulatur reagiert schwächer als in der Norm. Resp. sistiert, Herzschlag 22, Herz entleert nicht völlig seinen Inhalt. Ebenso 4 h.

6 h. Rückenmark und N. ischiad. antworten äusserst schwach auf stärkste Ströme, Muskeln etwas besser.

7 h. Herzstillstand in Diastole.

II.

Zwei Feldfröschen, C u. V, wird der linke Oberschenkel ohne N. ischiad. in 2 Ligaturen umschnürt;

10^{45} erhält V 0,03 reines Diaethyl-A. in den dorsalen Lymphsack. Injectionsstelle verfärbt sich weisslich (Ätzung). Tetanus der Hinterextremitäten erfolgt von Rückenmark und (linken) N. ischiad. bei $11\frac{1}{2}$ cm Rollenabstand.

11^{45} C normal, V apathisch, empfindet Rückenlage kaum noch als unangenehm, richtet sich nur träge auf, springt sehr matt oder kriecht; Atmung verlangsamt, faradische Erregbarkeit nicht merklich verändert; erhält nochmals 0,03 Diaethyl-A. unter die Rückenhaut.

12^{45} C normal, bewegt das linke Hinterbein ein klein wenig schwächer. V in schlaffer Bauchlage, mit seltener Atmung, 32 Herzschlägen, macht keinen Versuch Rückenlage zu verlassen. Reflexe und Sensibilität abgestumpft; vom Rückenmark aus Tetanus beiderseits bei 8 cm, von N. ischiad. rechts bei 6, links bei 10 cm Rollenabstand; Muskelreizbarkeit beiderseits etwas vermindert.

1^{15} Dasselbe Ergebnis.

3^{15} C hat ursprüngliche Lebhaftigkeit und faradische Reizbarkeit. V regungs- und reflexlos. Vom Rückenmark aus rechtes Hinterbein ganz unerregbar, linkes abnorm schwach erregbar, rechter N. ischiad. gar nicht, linker schwach erregbar, Muskulatur rechts fast normal, links schwach erregbar (ischaemisch und vielleicht eher durch verdunstendes Gift beeinflusst). Resp. sistiert, Herzschlag 24.

4^{15} Herz steht in Diastole, reagiert noch auf mechanischen Reiz.

Versuche an Meerschweinchen.

III.

Ein rotäugiges Mehrschweinchen von 400 g erhält

11 h. 0,5 reines Diaethyl-A. (1,25 p. K.) subcutan. R. 112; P. 200.

1 h. Bisher keine Veränderung; 0,3 Diaethyl-A. subcutan.

3 h. Tier weniger munter, zittert manchmal; 0,2 Diaethyl-A.

4 h. Gang etwas matt und schleppend, häufig krampfhaftes Zittern. 0,2 Diaethyl-A. (jetzt in toto 3,0 p. K.).

4^{10} Lebhafter Bewegungsdrang, Gehversuche mit nachschleppenden Hinterextremitäten, wobei stärkere Lähmung des rechten Hinterbeins eine Art Reitbahnbewegung veranlasst. Dann beginnen starke klonische Zuckungen, Tier überkugelt sich, kommt bald in Rücken-, bald in Seitenlage, hat aber in krampffreien Intervallen stets das Bestreben nach normaler Haltung; Zittern, klonische Bewegungen, Nystagmus, Winseln, beschleunigte Atmung; Pupillen nicht auffallend bräunlich, etwas erweitert, reagieren; Schleimhäute normal gefärbt; Herzschlag 200, kräftig.

4^{30} Stat. idem. In der Äthernarkose verschwinden die Convulsionen (noch eher, als die Reflexe), kehren mit wiedererwachendem Bewusstsein zurück und dauern bis zu dem gegen 8 h. erfolgenden Tode.

IV.

14/X. Albinotisches Meerschweinchen von 500 g erhält

10 h. 15′ 1,0 reines Diaethyl-A. (2,0 p. K.) subcutan; äussert nur beim Einstich der Nadel Schmerz, nicht bei Injection. R. 110; P. 212.

12^{15} Koth- und Urinabgang; keine Symptome; 0,25 Diaethyl-A. subcutan.

2^{15} Keine Veränderung; 0,25 Diaethyl-A. subcutan.

3^{15} Tier verliert sein munteres Wesen, hockt in einer Ecke, periodisches Zittern beginnt. R. 96; P. 220.

5^{15} Zittern verschwindet, Tier ist flink und lebhaft. R. 136; P. 208.

15/X. Tier hat in der Nacht gefressen, Urin und Fäces entleert.

10^{30} Zuweilen leises Zittern und Kaubewegungen; Pupillen etwas bräunlich und träge; 0,5 Diaethyl-A. subcutan.

11 h. 5 Blutstropfen aus dem Ohr, mit 5 ccm Wasser verdünnt, zeigen die O.-häm.streifen, ebenso nach Ansäurung mit 1 Tr. H_3PO_4 (zu entschieden saurer Reaction), keine Spur von Verdunkelung im Rot.

12^{30} Ausser zeitweiligem Zittern keine Abnormität; erhält 0,5 Diaethyl-A. subcutan (Injection scheint schmerzhaft).

1^{30} Nach kurzer Erregung ganz wie zuvor; 1,0 Diaethyl-A.

3 h. Tier sichtbar krank, hockt zusammengekauert, schleppt sich bei Reizung auf den Vorderbeinen vorwärts, mit dem Hinterkörper über den Boden rutschend. Zittern kaum wahrnehmbar; Sensorium, Sensibilität, Reflexe, Pupillen nicht verändert. R. 60—80; P. 190.

3^{30} brechen klonische Extremitätenzuckungen aus; rechte Seite stärker gelähmt, Tier in rechter Seitenlage, doch bleibt das Bestreben zu normalem Sitzen. Schleimhäute nur minimal livide.

4 h. Stat. idem; 0,5 Diaeth.-A. subcutan. Darauf grosser Bewegungsdrang, Zittern, knirschende Kaubewegungen, Convulsionen. Atmung nicht controlierbar, Herzschlag 140, kräftig.

4^{30} Ebenso. 0,5 Diaeth.-A. subcutan.

6 h. Convulsionen, selten kurzer Tetanus und Trismus; die Krämpfe sistieren schon in leichter Chloroformnarkose, wenn noch Reflexe vorhanden, kehren beim Erwachen wieder. Sensibilität und Sensorium normal, Cornealreflex abgeschwächt; Atmung langsam und mühsam, Herzschlag 148, kräftig.

7 h. Ebenso; 1,0 Diaeth.-A. subcutan (bisher in toto 1,5 + 4,0 = 11,0 p. Kilo).

7^{30} Blut aus Carotis, von ziemlich normalroter Farbe, defibriniert, ergiebt in 30 u. 50facher Verdünnung nur scharfe O.-häm.streifen, nie, auch nicht nach Zusatz von etwas Phosphorsäure, irgendwelche Verdunkelung im Rot. — Tier wird durch Verblutung getötet. —

Versuch am Kaninchen.

V.

13/X. Rotäugiges Kaninchen von 1700 g erhält

4^{30} N. 0,5 reines Diaethyl-A. subcutan (ca. 0,3 p. K.).

8 h. Bisher keine Symptome; Temp. von 39°,4 auf 38°,8 gesunken (6 h.), jetzt auf 39°,0.

14/X. 10 h. Tier normal; Temp. 39°,6; subcutan 0,85 Diaethyl-A. (0,5 p. K.).

11 h.: 39°,3; 4 h.: 39°,6; Pupille bräunlich.

15/X. 10 h.: 40°,4 Pupillen braun; subcutan 1,0 Diaethyl-A. (0,6 p. K.).

11 h. 40°,2 Blutprobe, braun, zeigt O.-häm.streifen, nach schwacher Ansäurung mit H_3PO_4 einen verwaschenen Streifen im Rot. (20,2—21,6. Na.linie 26,0. Normales Blut mit etwas H_3PO_4 angesäuert giebt schwachen Streifen von 20,5—21,8.)

12 h. 40°,8 Tier frisst, ist munter; keine Ursache für das Fieber zu entdecken.

3 h.: 39°,5; 8 h.: 39°,8.

16/X. 10 h. 35°,1. Tier elend, etwas somnolent, hat fast nichts gefressen. Pupillen braun.

12 h. Der Versuch, den Ohrgefässen Blut zu entnehmen, scheitert an der augenblicklichen Gerinnung. 5,0 g Blut aus der Carotis, chokoladenbraun, zeigen nur O.-häm.streifen, auch bei Ansäurung mit H_3PO_4 keine Verdunkelung im Rot. Tier verendet auf dem Operations-

tisch unter Erstickungskrämpfen. Section zeigte in Herz und Gefässen dunkelbraunes flüssiges Blut, Darm und Harnblase gefüllt, Nieren dunkelbraunrot. Harn ist dunkelbraun mit grünlichem Schimmer, ohne Gallenfarbstoff, dagegen sehr eiweissreich, reduciert stark, zeigt dunkle O.-häm.streifen. Im Sediment finden sich mikroskopisch Detritus und aus glänzenden Tröpfchen oder Körnchen bestehende cylindrische Gebilde; letztere, als Haemoglobincylinder zu bezeichnen, sitzen auch in einem Teile der Nierenkanälchen. —

Resultate: Diaethylanilin ist in der Qualität der Wirkung dem Dimethylanilin gleich, curarisiert Frösche, lähmt beim Warmblüter das Centralnervensystem nach Erregung der Krampfcentren in Medulla und Rückenmark, giebt dem Blute (wenigstens in einigen Fällen) eine braune Verfärbung, aber an Intensität steht es dem Dimethylanilin nach. In unserem Kaninchenversuch zeigte sich auch nach einer Dosis von 0,6 p. K. nicht die geringste Einwirkung auf Nervensystem und Körperwärme, dagegen nach wiederholten Dosen Braunfärbung des Blutes und, vermutlich infolge der Blutveränderung, eine fieberhafte subacute Nephritis, welcher das Tier erlag. — Alle unsere Resultate mit diesen Aniliden, welche ein Radikal der Fettsäurereihe enthalten, berechtigen zu dem Satz: Je mehr und je complicirtere Radikale eingeführt werden, um so mehr wird die Wirkung des Anilins modificiert und abgeschwächt. —

Versuche mit Diphenylamin.

Diphenylamin, welches als Monophenylanilin in die Reihe der Anilinbasen gestellt werden kann, $C_6H_5NH.C_6H_5$, bildet farblose, glänzende Kryställchen von aromatischem Geruch und etwas kratzend bitterlichem Geschmack. Wir verwendeten das *C. A. F. Kahlbaum* bezogene Präparat in 10%iger öliger Lösung.

Versuche am Frosch.

Von mehreren in ihrem Verlauf ganz gleichartigen Versuchen mögen hier nur zwei als Paradigmata Erwähnung finden.

I.

Kräftiger Feldfrosch erhält

11 h. 0,02 Dpha. in Öl per os. Vom Rückenmark aus Tetanus der Hinterextremitäten bei 13 cm Rollenabstand.

11^{15} Tier apathisch, versucht keine spontanen Bewegungen, auch kein Umwenden aus Rückenlage, bewegt sich auf Reizung nur träge. Pupillen etwas erweitert. Rückenmarksreizung: Tetanus erst bei 10 cm. Ischiadicusreizung: Tetanus bei 18 cm.

2 h. Schlaffe regungslose Lage, wie in Narkose; Sensibilität beträchtlich, Reflexe etwas abgeschwächt. Herzschlag 40.

2^{30} 0,01 Dpha. per os.

3^{30} Regungslose Bauchlage, Pupillen mässig dilatiert; Sensibilität hochgradig vermindert (sträubt sich nicht gegen Faradisieren), taktile Reflexe nur wenig abgeschwächt, Abwehrbewegungen erfolgen rasch, fast zuckend, jedoch nicht ausgiebig. Atmung fehlt, Herzschlag 36, matter; Art. femoralis ist cyanotisch geworden. Rückenmarksreizung: Tetanus bei 9 cm. Ischiadicusreizung: Tetanus bei 18 cm. Auch bei starker Reizung des centralen Endes des durchschnittenen linken N. ischiad. erfolgt keine Zuckung in der rechten Extremität (Querleitung im Rückenmark unterbrochen). Muskeln normal erregbar.

6 h. Stat. idem. Frosch wird decapitiert und ausgewaschen. Blut nicht auffallend verfärbt, ergiebt die O.-häm.streifen, erst bei starker Ansäurung (bis zu makroskopischer Bräunung und Verschwinden des O.-hämspektrums) einen sehr schwachen Streifen im Rot. (20,0—21,3; vermutlich saures Haematin).

II.

Zwei gleich grossen Feldfröschen C und V wird der linke Oberschenkel mit Ausnahme des N. ischiad. in 2 Massenligaturen umschnürt.

11^{40} erhält V per os 0,03 Dpha. in Öl. Extremitätentetanus vom Rückenmark aus bei 12 cm Rollenabstand.

11^{55} C macht Fluchtversuche; V liegt apathisch auf dem Bauch, antwortet nur auf starke mechanische Reize, und zwar nicht mit Sprung, sondern nur mit Ausschnellen der Hinterbeine, Respiration nur auf Reizung.

12^{10} Rückenmarksreizung: bei C Tetanus beiderseits bei $9^1/_2$ cm, bei V links bei $8^1/_2$, rechts bei 8 cm; Ischiadicusreizung: bei C Tetanus links bei $13^1/_2$, bei V links bei $13^1/_2$ cm. C sträubt sich heftig bei der Faradisation, V gar nicht, ebensowenig gegen Rückenlage; C für Kneifen und Betupfen sehr empfindlich, V reagiert gar nicht, empfindet auch nicht die Präparation des rechten N. ischiad.; Cornealreflex sehr schwach, Herzschlag 28.

12^{40} Vom Rückenmark bei C: Tetanus beiderseits bei 10 cm;
„ „ „ V: „ links bei 7, rechts bei $6^1/_2$;
Vom N. ischiad. „ C: „ beiderseits bei 14;
„ „ „ „ V: „ links bei 14, rechts bei 9.
(N.B. Bei V wurde an rechter Extremität ein Blutgefäss verletzt).

1^{10} Stat. idem; bei V steht Herz still in Diastole, reagiert noch auf mechanischen Reiz; Blut cyanotisch, giebt genau den am Schlusse des vorigen Versuchs erhaltenen spektroskopischen Befund.

Versuche am Meerschweinchen.

III.

30/X. 9^{15} erhält ein albinotisches Meerschweinchen von 450 g 0,2 Dpha. (0,45 p. K.) subcutan. Da sich bis 10^{45} keine Wirkung äussert, 0,25 Dph. (In toto 1,0 p. K.) 11^{15}, 1^{15}, 2^{15}, 4^{15}: Mehrmals Koth- und Harnentleerung; kurze

Aufregung, oft ein sehr schwaches Zittern und mässige Dyspnoe; Herzschlag, Reflexe, Sensibilität, Pupillen normal.

31/X. 9^{15} Tier anscheinend normal, hat gefressen. Nachtharn reichlich, stark alkalisch, braun, eiweissfrei, reduciert kräftig.

2/XI. und 4/XI. Harn dunkelgelb, alkalisch, ohne Eiweiss, reduciert nicht.

IV.

4/XI. 10^{40} erhält ein rotäugiges Meerschweinchen von 500 g 0,5 Dpha. (1,0 p. K.) in 20%iger öliger Lösung subcutan.

12^{40} ohne Veränderung; 0,5 Dpha. (in toto 2,0 p. K.)

1^{40} Tier augenscheinlich krank, macht häufig lebhafte Kaubewegungen, rührt kein Futter an, atmet dyspnoisch.

3^{40}, 4^{40} Hat gefressen, zeigt nicht die geringste Abnormität. Urin eiweissfrei, reduciert nicht.

V.

8/XI. Meerschweinchen des vorigen Versuchs, krank und matt aussehend, jetzt 450 g schwer, erhält

11^{15} 0,9 Dpha. (2,0 p. K.) in Öl per os. R. 104; P. 240.

12^{15} Hockt niedergeschlagen und matt auf einem Platz, geht auf Reizung mit paretischen Hinterextremitäten. Sensorium, Reflexe, Sensibilität nicht verändert. R. 120; P. 240.

3^{45} Ebenso; Tier sehr träge; Pupillen etwas erweitert und dunkler; zuweilen minimales Zittern.

5^{15} Gleicher Zustand. Blutprobe aus dem Ohr zeigt keine Farbenabweichung, im Spektrum den breiten Hämoglobinstreifen (25,5—33,3), neben diesem erst bei kräftiger Ansäurung einen Streifen im Rot (19,2—20,5). R. 84; P. 212.

9/XI. Abends: Tier hat wenig gefressen, hockt unbeweglich, ohne Krämpfe, in einer Ecke.

10/XI. Morgens in derselben hockenden Stellung tot auf-

gefunden. Section ergiebt ausser ödematöser Quellung des subcutanen Gewebes und mässigen serösen Transsudaten in den Körperhöhlen nichts Besonderes. Der aus der Blase entnommene Harn ist normal. Postmortale Blutuntersuchung liefert dasselbe Ergebnis, wie 8/XI. 5^{15}. —

VI.

12/XI. 7^{30} Abends erhält rotäugiges Meerschweinchen von 570 g 1,0 Dpha. (1,5 p. K.) in Öl per os.

13/XI. 10^{30} V. Unlustig, wiegt 530 g; Nachtharn eiweissfrei, reduciert langsam. 1,3 Dpha. (2,5 p. K.) per os. R. 64; P. 200.

11 h. — 1 h. Hockt meist zusammengekauert auf derselben Stelle, geht, aufgescheucht, träge und schleppend, frisst nicht. Sensorium, Reflexe, Sensibilität normal; Pupillen vielleicht etwas bräunlich. R. 96; P. 208 — 220.

5 h. Tier elend, matt, nicht besonders kühl, reagiert auf Klatschen und Anblasen, winselt bei Kneifen, macht aber keinen Fluchtversuch, erhebt sich nur mühsam aus Seitenlage; Hinterextremitäten besonders erscheinen paretisch. Blutprobe aus dem Ohr, in der Färbung nicht verändert, zeigt nur die O.-häm.streifen.

14/XI. 9 h. V. Tier in agone; schlaffe Seitenlage, Reflexe und Sensibilität noch leidlich erhalten; zuweilen schwache, krampfhafte Laufbewegungen mit den Vorderbeinen oder auch tonische Streckung des Halses. Atmung sehr oberflächlich, 18; Herzschlag matt, 92. Pupillen und Ohrgefässe leicht bräunlich-livide, Schleimhäute blass cyanotisch.

9^{15} Letzter krampfhafter Atemzug, Verschwinden der Reflexe, dann Herzstillstand. Section ergiebt ausser 5 kleinen Hämorrhagieen unter den Lungenpleuren nichts Abnormes; Herz contrahiert sich nach Einstich. Blut, überall flüssig, nicht sichtbar verändert, zeigt (auch bei schwacher Ansäurung) nur die O.-häm.streifen. Harn

aus der Blase neutral, giebt mit Essig- oder Salpetersäure in der Kälte einen massigen graugelben (bei Kochen sich grün färbenden) Niederschlag, färbt sich mit Kalilauge grünlich, mit Kalilauge und Kupfersulfat braunschwarz. —

Versuche an Kaninchen.

Durch Vorversuche belehrt, dass 0,5 Dpha. per Kilo noch keine erkennbare Wirkung äussern, gaben wir

7/XI. 12 h. einem rotäugigen Kaninchen von 1290 g 0,9 Dpha. (0,7 p. K.) in 10%iger öliger Lösung durch die Schlundsonde. Temp. 39°,2; R. 140; P. 240.

12^{30} 38°,4 140 248 Nichts abnormes.

3^{30} 38°,7 128 236 Keine Symptome; Urin normal.

7 h. 38°,7 — — Frisst nicht, sonst ganz normal.

8/XI. 9 h. V. 39°,0 Appetitverlust; Gewichtsabnahme (Koth, Urin etc.) um 90 g; Urin schwachsauer (Hungerharn), ohne Eiweiss, reduciert nicht.

9/XI. Durchaus normaler Zustand. —

VIII.

8/XI. Albinotisches Kaninchen von 1600 g erhält per os 10 h. 1,6 Dpha. (1,0 p. K.). T. 39°,0; R. 132; P. 240.

10^{30} 38°,5; 12^{30} 38°,7; 3^{30} 39°,0; 5^{30} 38°,9.

Tier von 10 h. bis 6 h. durchaus normal, nur fehlen Fresslust, Defäkation und Diurese; Pupillen nicht verfärbt.

10/XI. Hat bisher wenig gefressen, sehr wenig Koth, noch keinen Harn entleert seit 8/XI.; lässt bei Druck auf die Blase ca. 80 ccm dunkelbraunen, schwach sauren, eiweissfreien, kaum reducierenden Harn (färbt sich mit Kalilauge grün. Spaltungsproducte des Dpha.?). Pupillen etwas bräunlich.

11/XI. Tier munter, wiegt noch 1450 g; Pupillen leicht bräunlich; Abends 7 h. erste spontane Harnentleerung. —

Resultate: Es ist auffallend, wie beträchtlich der Eintritt des Phenolradikals die Giftwirkung des Anilin abgeschwächt hat. Am Frosch sehen wir nach Diphenylamin nicht mehr die ausgesprochene Curarewirkung der Methyl- und Äthylderivate, sondern mehr eine allgemeine Lähmung des Grosshirns, des Rückenmarks und der peripheren Nerven.

Am Meerschweinchen bleiben auch nach grossen Gaben (2,0 und 2,5 p. K.) die charakteristischen Krämpfe und baldige Lähmung aus, die Tiere gehen erst nach Tagen an Dyspepsie und allgemeiner Erschöpfung zu Grunde.

Am Kaninchen setzt auch 1,0 p. K. die Körperwärme nur um wenige Zehntel herab und verändert im Übrigen, abgesehen von lokaler Wirkung auf den Magen, das Befinden der Tiere in keiner Weise.

Eine charakterische Blutveränderung konnte bei keinem der Versuchstiere nachgewiesen werden. Wir schliessen aus diesem Allen, dass Dyphenylamin ein relativ harmloses Anilinderivat sein dürfte. —

Versuche mit Benzylanilin.

Benzylanilin $C_6H_5.NH.CH_2C_6H_5$, welches das Radical des Benzylalkohols enthält, bildet ein farbloses (sich leicht schwachrosa färbendes), krystallinisches, in Wasser schwer lösliches Pulver von aromatischem Geruch und kratzendem Geschmack. Den Schmelzpunkt fanden wir bei 35°,5 statt bei 32°,0 wie es angegeben wird. Wir verwendeten eine 10%ige ölige Lösung.

Versuch am Frosch.

I.

Ein Feldfrosch, dem der linke Oberschenkel ohne N.ischiad. in 2 Massenligaturen umschnürt ist, erhält

4 h. per os 0,01 Bza. Tetanus vom Rückenmark bei 9, vom linken N.ischiad. bei 15 cm.

4^{30} Tier sitzt mit gesenktem Kopf und stark dilatierten, nur minimal reagierenden Pupillen.

5 h. erhält per os nochmals 0,01 Bza.

5^{45} In unbeweglicher Bauchlage, sucht Rückenlage nicht zu verändern. Atmung sistiert; Herzschlag 44, kräftig. Sensibilität und Reflexe stark herabgesetzt. Tetanus der linken Extremität vom Rückenmark aus bei 7, vom N.ischiad. aus bei 14 cm; rechte Extremität gelangt weder vom Rückenmark, noch vom N.ischiad. in Tetanus.

6^{30} Mechanisch unerregbar; Tetanus links bei 6 bezw. 10 cm; Muskelerregbarkeit hat beiderseits nur sehr wenig gelitten. Herzschlag langsam und matt. Frosch wird decapitiert, Ausstossen des Rückenmarks löst nur schwache Reaction aus. Blut von normaler Farbe, zeigt nur die O.-häm.-streifen.

Versuche an Kaninchen.

II.

28/XI. Albinotisches Kaninchen von 1300 g erhält
10^{30} 0,65 Bza. (0,5 p. K.) in Öl per os.
T. 39°,3; R. 56; P. 232
11^{30} 38°,8; 56; P. 200 Tier völlig normal.
12^{30} 39°,6; Tier normal. 4^{30} ebenso.

29/XI. Tier normal, Harn gleichfalls. Pupillen normal rot.

2/XII. 10^{30} 39°,8 erhält 1,25 Bza. (1,0 p. K.) per os.
11^{30} 39°,0 Tier normal, frisst.
1 h. 39°,2 Harn trübe milchig, bildet massiges Sediment, enthält etwas Eiweiss, reduciert nicht.
3^{30} 39°,2.

3/XII. 10^{30} 39°,2 Tier frisst wenig, wiegt noch 1210 g, zeigt sonst keine Veränderung. Harn, anscheinend verunreinigt, reduciert stark.

4/XII. 40°,6 1170 g. Harn neutral, enthält kein Eiweiss, reduciert nicht.

10/XII. Kaninchen sehr abgemagert, noch 1060 g schwer; 10^{30} 38o,2; R. 112; P. 200 Erhält 1,6 Bza. (1,5p.K.) per os.

11^{30} 37o,7. R. 88; P. 192.

1 h. 37o,4

4 h. 37o,2; R. 84; P. 208 Tier munter, frisst jedoch nicht.

7^{30} 37o,9.

11/XII. 12 h. 34o,3 Tier hat nichts gefressen; Mattigkeit, Diarrhoe. Harn normal. Pupillen etwas bräunlich.

2^{15} Atemstillstand. Section: Herz contrahiert, rechter Vorhof pulsiert noch schwach. Nieren normal. Unter der Pleura beider Lungen mehrere kleine Hämorrhagieen; Abdominalgefässe stark gefüllt. Blut braun-cyanotisch, hellt sich beim Defibrinieren etwas auf, zeigt, auch bei schwacher Ansäurung, nur scharfe O.-häm.streifen.

III.

11/XII. Albinotisches Kaninchen von 1220 g erhält

11^{30} 1,22 Bza. (1,0 p. K.) in 10%iger Gummiemulsion, um eventuell hierdurch günstigere Resorptionsbedingungen zu schaffen. Temp. 38o,8.

12^{30} 38o,1; R. 60; P. 204. Tier entleert etwas Harn von gewöhnlicher gelbrauner Farbe. Keine Symptome.

1 h. 38o,1. Blut aus dem Ohr hellrot, zeigt unter dem Mikroskop keine Geldrollenbildung, jedoch normale Blutkörperchen, keinen Detritus. Pupillen normal.

3^{45} 38o,3; durch Schlundsonde 0,6 Bza. (0,2 p. K.) in Emulsion.

4^{15} 38o,1; R. 80; P. 230. Tier frisst nicht, ist sonst ganz normal.

4^{20} wird zufällig Harnentleerung bemerkt und der Harn in einem reinen Becherglase während der Entleerung aufgefangen. Ohne also mit Fäces und Futter oder gar mit der Benzylanilinemulsion in Berührung gekommen

zu sein, hat er ganz das Gelblichweisse, milchige Aussehen einer Emulsion; er reagiert alkalisch. Sofort filtriert und dann mit Äther geschüttelt, bildet er beim Stehen drei Schichten: eine obere wasserklare, eine mittlere schmale farblos-opake, eine untere rotbraune wie normaler Harn aussehende. Die obere klare Schicht wird abgegossen und zum Verdunsten hingestellt*. 1 ccm der untersten Schicht reduciert eine enorme Menge *Fehlingscher* Lösung.

5 h. u. 7^{30}: $37^{0},_{7}$; R. 64; P. 204. Tier munter, jedoch ohne Fresslust. Pupillen hellrot; Blut macro-, micro- und spectroskopisch normal.

12/XII. 11 h. $37^{0},5$. Tier hat wenig gefressen, erscheint sonst normal. Nachtharn besteht aus einer oberen gelbbraunen und einer zu Boden gesenkten gelbweissen flockigkrümeligen Schicht.

3^{45} $36^{0},5$ Blutprobe aus dem Ohr hellrot, mikroskopisch normal. Der aus der Blase durch sanften Druck ausgepresste Harn ist braunrot, riecht eigentümlich aromatisch.

5^{30} $37^{0},1$. Keine Erscheinungen ausser Appetitmangel.

13/XII. 11 h. $38^{0},4$ Tier munter, frisst. Nachtharn braun, alkalisch, eiweissreich, aber blutfrei, reduciert nicht.

18/XII. Tier hat sich vollkommen erholt.

* Nach Verdunstung des Äthers hinterlässt diese Schicht auf einem Uhrschälchen einen opaken, leicht gelblich tingierten Fleck, welcher (bei Lupenvergrösserung) aus feinen Nadeln besteht; diese haben einen Schmelzpunkt von $35^{0},5$, lösen sich in Äther und Alkohol, nicht aber in Wasser, geben mit Schwefelsäure eine klare Lösung, die sich jedoch, wie eine Lösung von schwefelsaurem Benzylanilin, bei Erwärmung stark trübt, bei Erkalten wieder klärt.

Da der Schmelzpunkt beim reinen Benzylanilin zwar bei 32^{0}, bei dem von uns verwendeten käuflichen (nicht ganz reinen) Präparat bei $35^{0},5$ liegt, dürften wir wohl jene aus

Nädelchen zusammengesetzlen Flecke als Benzylanilin ansprechen. Einen weiteren Anhalt für diese Auffassung fanden wir darin dass unser käufliches Benzylanilin, in Äther gelöst, nach dem Verdunsten im Uhrschälchen ganz dieselben aus drusenartig geordneten Nädelchen bestehenden (nur nicht mit Harnfarbstoff tingierten) Flecke hinterliess, wie die Ätherausschüttelung des Harns.

Resultate: Benzylanilin entfaltete, dem Diphenylamin sehr ähnlich, in unseren Versuchen nur schwache Wirkung. Während der Frosch allgemeiner Lähmung erliegt, zeigen Kaninchen auch nach 1,5 p. K. keine Intoxikationserscheinungen; das Versuchstier II, welches im ganzen 3,0 Bza. p. K. erhielt, endete erst nach 14 Tagen an Marasmus. Die Temperatur sank zuweilen um etwa 1^0; eine Blutveränderung war nicht bemerkbar.

Vielleicht lässt sich die geringe Wirksamkeit dieser ein aromatisches Radikal enthaltenden Anilinbasen mit dadurch erklären, dass sich ein geringerer oder grösserer Teil der eingeführten Substanz der Spaltung intra corpus entziehen und, wie Versuch III zeigt, unverändert mit dem Harn ausgeschieden werden kann.

Anhang. Kampher beim Gehirnstichfieber.

Angesichts der aus unsern Versuchen sich ergebenden Thatsache, dass die Anilide mit alkoholischem Radikal zugleich Blut und Körperwärme sehr energisch, die Anilide mit aromatischem Radikal dagegen beides nur schwach oder gar nicht beeinflussen, könnte man versucht sein, die Ursache der Temperaturerniedrigung eben in dieser Blutveränderung bezw. Schädigung des Stoffwechsels zu sehen und nicht in einer directen Wirkung dieser Substanzen auf die Wärmecentren. Wir wissen aber, dass letztere Wirkung doch die

Hauptrolle spielt, und dass auch Substanzen, welche das Blut intakt lassen, antipyretische Eigenschaft besitzen können. Eine Bestätigung dieses Satzes fanden wir in einigen Kampherversuchen am Gehirnstichkaninchen, welche wir in Parallele zu den analogen Dimethylanilinexperimenten anstellten.

Vom Kampher wissen wir nach den Arbeiten von *Baum*[1]), *Wagener*[2]) u. a., dass er auf die normale Temperatur nur schwach und unsicher, auf Fieber septischen Ursprungs (Jaucheinjection) jedoch erheblich einwirkt. Bei Fieber durch Gehirnstich ist er unseres Wissens bisher nicht geprüft worden.

Interessant ist uns die Mitteilung *Herczel's*[3]), dass die Verbindung des Kamphers mit dem Anilin, Kampheranilin, hervorragende antipyretische Eigenschaft hat.

Eigene Versuche.

I.

6/I. Bei einem Kaninchen von 1730 g wird rechts der Wärmestich gemacht.

Z.	T.	Bemerkungen.
9^{30}	**38°,9**	
9^{45}	—	Wärmestich.
12^{45}	41°,0	
2 h.	**41°,0**	Tier munter, frisst; erhält per os 0,5 Kamph. in lauer Emulsion.
3 h.	40°,4	
3^{30}	**40°,3**	etwas aufgeregt.
3^{45}	—	0,5 Kampher.
4^{45}	39°,9	
5^{45}	**39°,6**	
8 h.	39°,8	
7/I. 10 h.	**40°,0**	hat gefressen.
10^{30}	—	0,7 Kampher.
2 h.	**40°,3**	
5 h.	40°,2	
8/I. 9^{30}	39°,2	Tier normal.

Resultat: Nach 1,0 (fast 0,6 p. K.) Abfall um 1°,5; nach 0,7 Ansteigen um 0,3°.

---

[1]) Beiträge zur Kenntnis der Kampherwirkung. I.-D. Bonn, 1872.

[2]) Untersuchungen über die Wirkung des Kamphers und der Kamphersäure. I.-D. Marburg 1889.

[3]) Wiener mediz. Wochenschrift 1887, Nr. 31—33.

II.

8/I. Kaninchen von 1880 g. Kampher wird in lauwarmer Emulsion durch die Schlundsonde eingegossen.

10 h.	**39°,6**	
10^{15}	—	Wärmestich rechts.
12^{15}	40°,6	Frisst nicht, sonst normal.
3^{15}	**40°,9**	0,9 Kampher.
3^{45}	39°,8	
4^{15}	**39°,7**	Keine Symptome.
5^{15}	40°,0	
6^{15}	**40°,2**	0,9 Kampher.
6^{45}	39°,3	
7^{45}	**39°,0**	Keine Symptome.
10^{45}	39°,3	
9/I. 10 h.	39°,7	Frisst, scheint normal.

Resultat: Nach 0,9 (fast 0,5 p. K.) Abfall um 1°,2 in einer Stunde, schnelles Wiederansteigen; nochmals nach 0,9 Abfall um 1°,2 in $1\frac{1}{2}$ Stunden.

III.

10/I. Kaninchen von 1860 g. Kampher wird als Ol. camphorat. fortius subcutan injiciert.

9^{45}	39°,2	
10 h.	—	Wärmestich rechts.
12 h.	40°,9	
1^{30}	**41°,0**	
1^{45}	—	0,9 Kamph.
2^{15}	39°,6	Leicht. Zucken in den Gesichtsmuskeln.
4 h.	**39°,3**	Keine Symptome.
5 h.	39°,3	
8 h.	39°,5	
11 h.	40°,1	
11/I. 10 h.	39°,5	

Nach 0,9 (fast 0,5 p. K.) Abfall um 1,8 in $2\frac{1}{4}$ Stunden, langsames Wiederansteigen.

Demnach vermag Kampher in grösserer, jedoch nicht toxischer Dosis die durch Gehirnstich gesteigerte Temperatur ziemlich rasch und beträchtlich, wenn auch nur für kürzere Zeit, herabzusetzen. Diese Wirkung kann wohl nur durch einen sedierenden Einfluss auf die durch den Gehirnstich erregten wärmeregulatorischen Gehirnteile erklärt werden.

Lebenslauf.

Ich, Gottfried Wilhelm Vittinghoff, evangel. Konfession, wurde geboren am 14. Februar 1866 in Wedinghofen (Kreis Hamm i. W.) als Sohn des Landwirts Wilhelm Vittinghoff (gest. 1872) und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Heckenwerth. Nach Vorbereitung in der Rektoratschule zu Camen i. W. besuchte ich das Gymnasium zu Gütersloh, welches ich Ostern 1885 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich widmete mich sodann in Marburg dem Studium der Medizin und bestand daselbst am 24. Februar 1887 die ärztliche Vorprüfung, am 5. März 1890 die medizinische Staatsprüfung, am 29. Juli 1890 das Examen rigorosum. Nach mehrfachen ärztlichen Vertretungen bin ich nunmehr als praktischer Arzt zu Niedenstein (Reg.-Bez. Cassel) thätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren:

Ahlfeld, Braun, Frerichs, Greeff, v. Heusinger, Külz, Lahs, Lieberkühn, Mannkopff, Marchand, Melde, H. Meyer, W. Roser, K. Roser, Rubner, Rumpf, Schmidt-Rimpler, Strahl, Tuczek, Wagener, Wigand, Zincke.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern sage ich meinen aufrichtigen Dank.